

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

PCT/FR 03/01030

REC'D WIPO

OCT 2004

REC'D 30 JUN 2003

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 03 AVR. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLESIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Important

Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /190600

REMISE DES FICHS DATE 75 INPI PARIS LIEU 0204220 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI - 4 AVR. 2002 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		11 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Maria SOULEAU SANOFI-SYNTHELABO 174 avenue de France 75013 Paris FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) SSL 0082 / MS			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		SANOFI-SYNTHELABO	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	174 avenue de France	
	Code postal et ville	75013	PARIS
Pays		FRANCE	
Nationalité		française	
N° de téléphone (facultatif)		01.41.24.12.39	
N° de télécopie (facultatif)		01.41.24.53.95	
Adresse électronique (facultatif)		maria.souleau@sanofi-synthelabo.com	



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Important Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 190500

REMISE DES PIÈCES DATE <u>04 avril 2002</u> LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <u>02 04 220</u> DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <u>04 avril 2002</u>		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Maria SOULEAU SANOFI-SYNTHELABO 174 avenue de France 75013 Paris FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) SSL 0082 / MS			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N°	Date <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés d'indolizine-1,2,3 substituée, inhibiteurs sélectifs du b-FGF.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <u> </u> / <u> </u> / <u> </u> N° Pays ou organisation Date <u> </u> / <u> </u> / <u> </u> N° Pays ou organisation Date <u> </u> / <u> </u> / <u> </u> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		SANOFI-SYNTHELABO	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Adresse	Rue	174 avenue de France	
	Code postal et ville	75013	PARIS
Pays		FRANCE	
Nationalité		française	
N° de téléphone (facultatif)		01.41.24.12.39	
N° de télécopie (facultatif)		01.41.24.53.95	
Adresse électronique (facultatif)		maria.souleau@sanofi-synthelabo.com	

REMISE 15 AVRIL 2002 DATE LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0204220 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		SSL 0082 / MS
6 MANDATAIRE		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		
7 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Maria SOULEAU PG 9395		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

REMISE DES PIÈCES DATE <u>04 avril 2002</u> LIEU N° D'ENREGISTREMENT <u>02 04 220</u> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		SSL 0082 / MS	
6 MANDATAIRE			
Nom		SOULEAU	
Prénom		Maria	
Cabinet ou Société		SANOFI-SYNTHELABO	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		9395	
Adresse	Rue	174 avenue de France	
	Code postal et ville	75013	Paris
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 41 24 12 39	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 41 24 53 95	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		maria.souleau@sanofi-synthelabo.com	
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Maria SOULEAU PG 9395		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'indolizine 1,2,3 substituée, qui sont des inhibiteurs sélectifs du b-FGF (basic Fibroblast Growth factor), leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

5

Les FGF sont une famille de polypeptides synthétisés par un grand nombre de cellules lors du développement embryonnaire et par des cellules des tissus adultes dans diverses conditions pathologiques.

10

On connaît certains dérivés de naphtyridine diamines et des urées correspondantes qui sont des inhibiteurs sélectifs de FGF-1 (Batley B. et al., *Life Sciences*, (1998), vol 62 n°2, pp143-150 ; Thompson A. et al., *J. Med. Chem.*, (2000), vol 43, pp4200-4211).

15

Certains dérivés d'indolizine sont décrits dans les demandes de brevets et brevets US 4 378 362, FR 2 341 578, GB 2 064 536, EP 0 097 636, EP 302 792, EP 0 382 628, et EP 0 235 111. Ces composés sont utiles dans le traitement le traitement de l'angine de poitrine et de l'arythmie. Des propriétés inhibitrices de la translocation calcique sont décrites pour certains de ces composés.

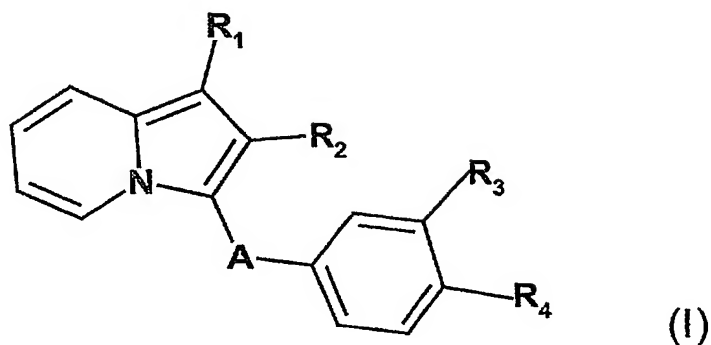
20

La demande de brevet EP 0 022 762 décrit également certains dérivés d'indolizine qui possèdent une activité inhibitrice de la xanthine oxydase et de l'adénosine désaminase ainsi qu'une activité uricosurique. Ces composés peuvent être utilisés dans le traitement des désordres physiologiques consécutifs à un excès d'acide urique, des perturbations du système immunitaire et comme agents parasitaires.

25

Il a été maintenant trouvé que certains composés, dérivés d'indolizine, sont des puissants antagonistes de la liaison du b-FGF à ses récepteurs.

Ainsi, la présente invention a pour objet des nouveaux dérivés d'indolizine de formule I,



5

dans laquelle

- R_1 un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

10

- $-NR_5R_6$
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-CO-Ph$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- $-O-Alk-OH$
- $-O-Alk-C(NH_2):NOH$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-Alk-CN$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- $-CO-NH-Alk$
- $-CO-NH-Ph$

15

20

25

dans lesquelles

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,

- cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
 - n représente un nombre entier de 0 à 5,
 - m représente un nombre entier de 1 à 5,
 - 5 ◦ R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
 - R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
 - 10 ◦ R_8 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical -CO-Alk,
 - Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- A représente un radical -CO-, -SO- ou -SO₂-,
- R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule
 - -Alk-COOR₇
 - 30 ◦ -NR₅R₆
 - -NH-Alk-COOR₇
 - -NH-COO-Alk
 - -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀
 - -N(R₁₁)-SO₂-Alk
 - 35 ◦ -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆
 - -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀
 - -N(R₁₁)-CO-Alk

- -NH-Alk-HetN
- -O-Alk-NR₉R₁₀
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -O-Alk-HetN

5 dans lesquels n, m, Alk, R₅, R₆, et R₇, ont la signification donnée précédemment pour R₁ et

- R₉ et R₁₀ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- 10 • R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-COOR₁₂ où R₁₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un
- 15 autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

ou R₃ et R₄ forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons, à condition toutefois que lorsque R₃ représente un radical alcoxy et R₄ représente un radical -O-Alk-NR₉R₁₀ ou un radical hydroxy, R₁ ne représente pas un radical

20 alcoxy, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

On préfère un composé de formule I dans laquelle

25

- R₁ un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

- -NR₅R₆
- 30 • -NH-SO₂-Alk
- -NH-CO-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk
- -O-(CH₂)_n-cAlk
- 35 • -O-Alk-COOR₇
- -O-Alk-O-R₈
- -O-Alk-OH

- -O-Alk-NR₅R₆
- -O-Alk-CN
- -O-(CH₂)_n-Ph
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- 5 ○ -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇
- -CO-NH-Alk
- -CO-NH-Ph

dans lesquelles

- 10 ○ Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
- cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 0 à 5,
- m représente un nombre entier de 1 à 5,
- 15 ○ R₅ et R₆ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- 20 ○ R₈ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical -CO-Alk
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- 25 - R₂ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- 30 - A représente un radical -CO-, -SO₂-,
- 35 - R₃ et R₄ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule

- -Alk-COOR₇
- -NR₅R₆
- -NH-Alk-COOR₇
- -NH-COO-Alk
- 5 ◦ -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀
- -N(R₁₁)-SO₂-Alk
- -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆
- -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀
- -N(R₁₁)-CO-Alk
- 10 ◦ -NH-Alk-HetN

dans lesquels n, m, Alk, R₅, R₆, et R₇, ont la signification donnée précédemment pour R₁ et

- R₉ et R₁₀ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- 15 • R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-COOR₁₂ où R₁₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- 20 • HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

25

On préfère en particulier un composé de formule I dans laquelle

- R₁ représente un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical -O-Alk-COOH dans laquelle Alk représente un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical de formule -O-Alk-Ph dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone et Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou par un ou plusieurs radicaux carboxy, un radical de formule -NH-CO-Ph ou un radical de formule -CO-NH-Ph
- 30 - R₂ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- 35 - A représente un radical -CO-,

- R_3 et R_4 différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

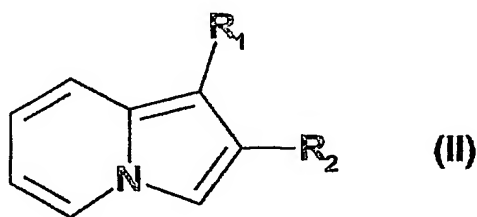
5

Parmi les composés de l'invention les composés particulièrement préférés sont les suivants :

- (4-amino 3-méthoxy phényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone
 - 10 - acide 3-(4-amino 3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
 - acide 2-{{3-(4-amino 3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl} oxy} acétique
 - (4-amino 3-méthoxy phényl) {1-[(4-chlorobenzyl) oxy] 2-méthyl-indolizin-3-yl} méthanone
 - 15 - (4-amino 3-méthoxy phényl) {1-[(3-méthoxybenzyl) oxy] 2-méthyl-indolizin-3-yl} méthanone
 - acide 4-({[3-(4-amino 3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy} méthyl) benzoïque
 - acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
 - 20 - 3-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl carbonyl] benzoate de méthyle
 - acide 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
- éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

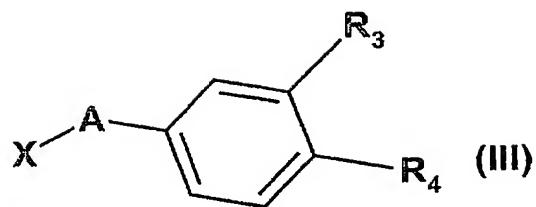
La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule I caractérisé en ce que l'on condense un dérivé d'indolizine de formule II,

25

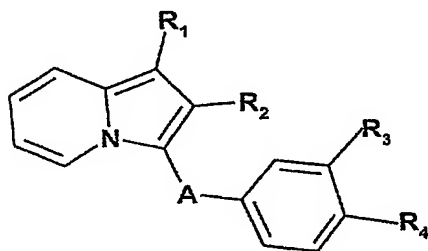


dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification donnée pour la formule I avec un dérivé de formule III.

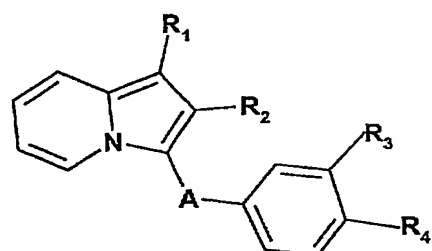
30



5 dans laquelle R_3 ou R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical nitro ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, pour obtenir les composés de formule Ia ou Id



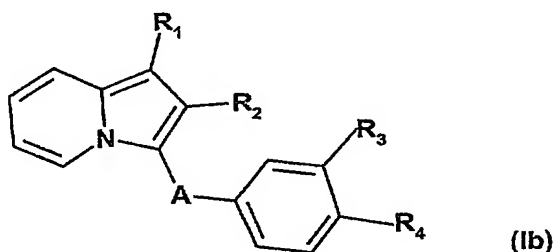
R_3 et /ou $R_4 = -NO_2$



R_3 et /ou $R_4 = -CO_2Alkyl$

10 et ensuite,

a) que l'on soumet les composés de formule Ia à une réduction pour obtenir les composés de formule Ib,



R_3 et /ou $R_4 = -NH_2$

dans laquelle R_3 et / ou R_4 représentent un radical amino, lesquels ensuite composés de formule Ib

- sont soumis l'action d'un halogénure d'alkyle pour obtenir les composés de la formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NR_5R_6$ (dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone) un radical $-NH-Alk-NR_5R_6$ ou un radical $-NH-Alk-COOR_7$ (dans lequel R_7 ne représente pas un atome d'hydrogène) à partir duquel par une saponification ultérieure on obtient les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-Alk-COOR_7$ dans laquelle R_7 représente un atome d'hydrogène,

ou

- sont soumis à une acylation pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-CO-Alk$, ou un radical $-NH-CO-Alk-NR_9R_{10}$, lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ dans lequel R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOH$,

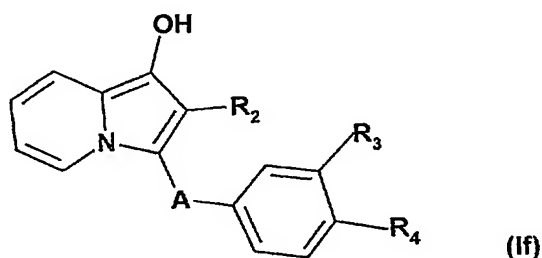
ou

- sont soumis à une sulfonylation, pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-SO_2-Alk$ ou un radical $-NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$, lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ dans lequel R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOH$

- b) que l'on soumet les composés de formule Id dans laquelle R_3 et / ou R_4 représentent un radical alcoxycarbonyle à une saponification pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_3 et / ou R_4 représente un radical carboxy,

5 ou

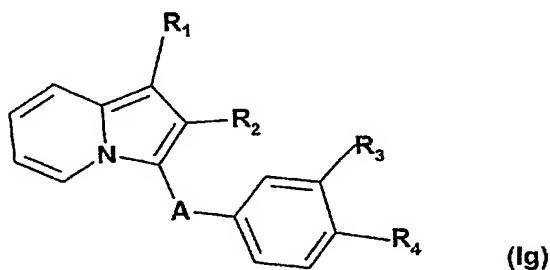
- c) que l'on soumet lorsque R_1 représente un radical benzyloxy les composés de formule Ia à l'action de l'acide trifluoroacétique ou les composés de formule Id à une hydrogénation, pour obtenir les composés de formule If,



10

dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, et ensuite que l'on soumet les composés de formule If à une O-alkylation pour obtenir les composés de formule Ig

15



20

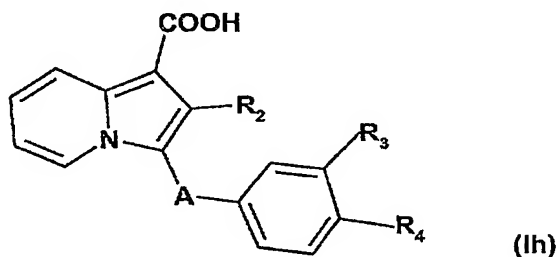
dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, et R_1 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical $-O-(CH_2)_n-cAlk$, un radical $-O-Alk-COOR_7$, un radical $-O-Alk-NR_5R_6$ un radical $-O-(CH_2)_n-Ph$ un radical $-O-Alk-O-R_8$, - qui lorsque R_8 représente un radical $-COCH_3$ peut donner par saponification ultérieure un radical $-O-Alk-OH$ - ou un radical

-O-Alk-CN qui par traitement avec de l'hydroxylamine conduit à un radical -O-Alk-C(NH₂)=NOH,

ou

5

- d) que l'on soumet lorsque R₁ représente un radical alcoxycarbonyle les composés de formule Ia à une saponification pour obtenir les composés de formule Ih,



10

dans laquelle R₃ et / ou R₄ ont les significations données ci-dessus, lesquels ensuite sont soumis à l'action d'un dérivé d'amine pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R₁ représente un radical -CO-NH-Alk ou un radical -CO-NH-Ph ou à l'action d'un dérivé d'acide aminé pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R₁ représente un radical -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇.

15

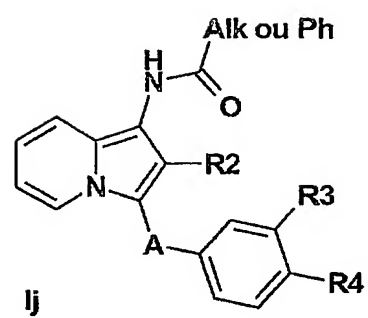
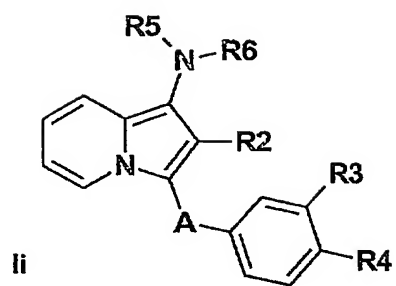
ou

- e) que l'on soumet lorsque R₁ représente un radical -NH-CO₂tButyle les composés de formule Ia ou Id

20

- soit à une alkylation suivie d'une déprotection et d'une éventuelle deuxième alkylation pour obtenir les composés de formule Ii,
- soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule Ij

25



Les figures 1 et 2 donnent le schéma de synthèse des produits Ia à Ig.

FIGURE 1
SCHEMA GENERAL DE SYNTHÈSE

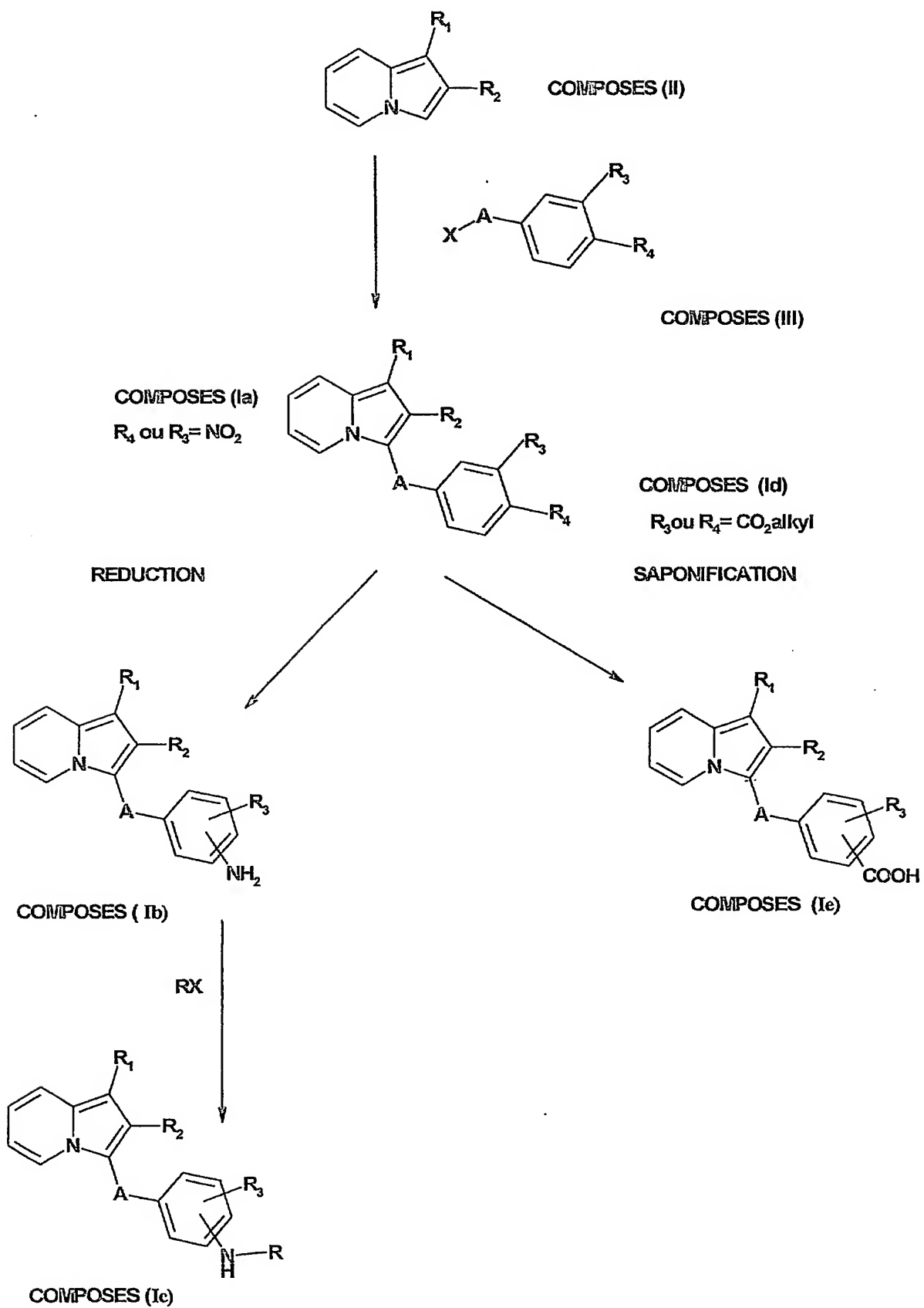
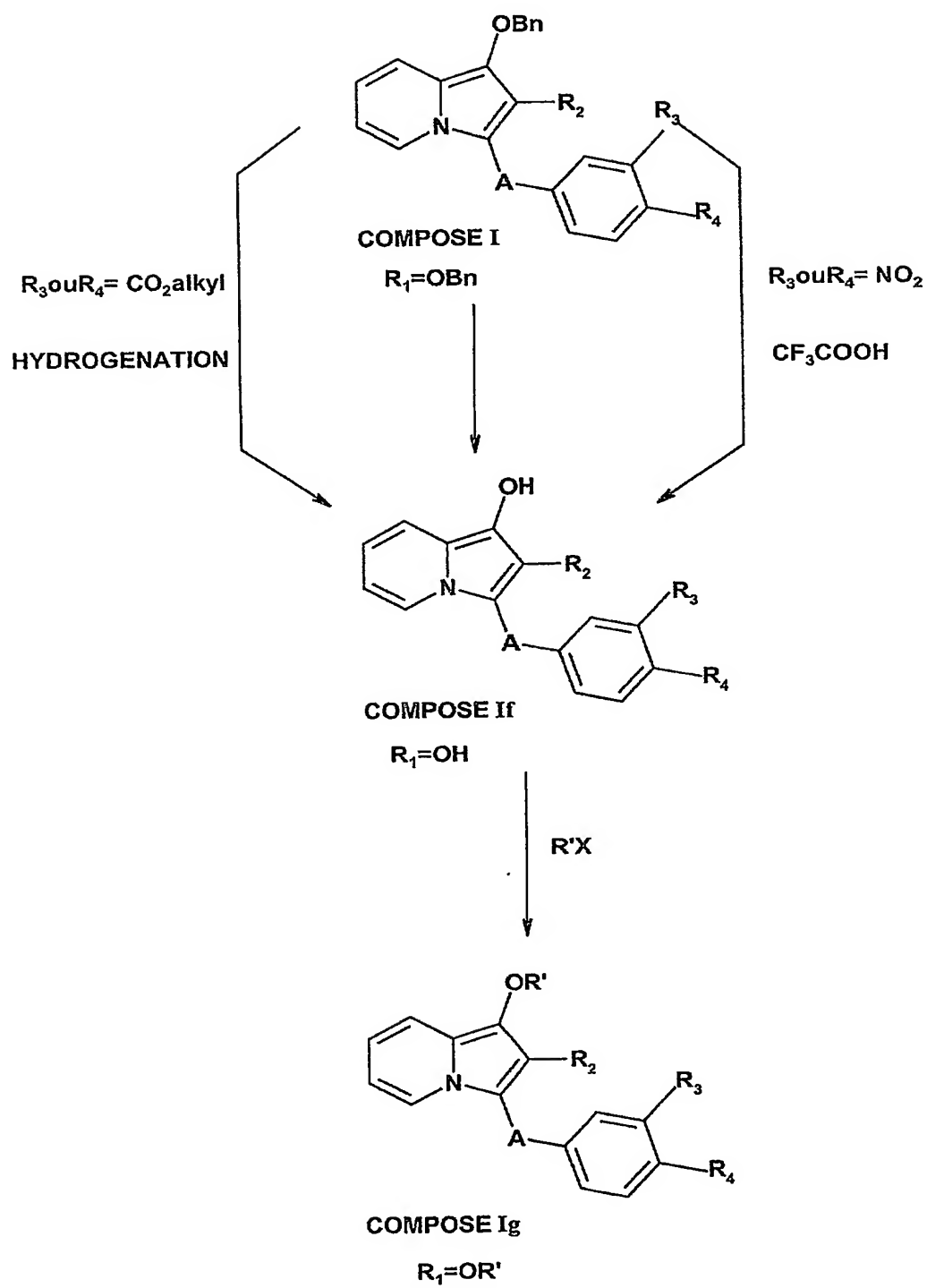


FIGURE 2



Les composés selon l'invention, quand R_3 et/ou R_4 représentent un radical nitro sont préparés avec des méthodes connues de benzylation (*Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, (1983), 18(4), pp339-346) à partir d'un dérivé d'indolizine de formule II, et un dérivé de chlorure de nitrobenzoyl ou un dérivé de chlorure de nitrobenzène sulfonyl, composés qui correspondent à un composé de formule III.

On obtient ainsi les composés de formule Ia.

A partir des composés de la formule Ia par réduction de la fonction nitro on obtient les composés de la formule Ib dans laquelle R_3 et/ou R_4 représente un radical amino. En soumettant les composés de formule Ib à l'action d'un halogénure d'alkyle on obtient les composés de la formule Ic pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-NR_5R_6$ (dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 a les significations données ci-dessus), un radical $-NH-Alk-NR_5R_6$ ou un radical $-NH-Alk-COOR_7$ dans lequel R_7 ne représente pas un atome d'hydrogène. A partir de ces derniers composés, en les soumettant à une saponification ultérieure, on obtient les composés pour lesquels R_7 représente un atome d'hydrogène.

Par acylation des composés de formule Ib on obtient les composés de formule Ic pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-NH-CO-Alk$, ou un radical $-NH-CO-Alk-NR_9R_{10}$.

En soumettant ces composés pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-NH-CO-Alk$, ou un radical $-NH-CO-Alk-NR_9R_{10}$ à une alkylation avec un dérivé contenant un reste alcoxycarbonyl on obtient les composés de formule I pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$, ou un radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ où R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène. En soumettant ces derniers produits à une saponification, on obtient des composés pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$, ou un radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOH$.

Par sulfonylation des composés de formule Ib on obtient les composés de formule Ic pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-NH-SO_2-Alk$ ou un radical $-NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$.

En soumettant ces composés pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-NH-SO_2-Alk$ ou un radical $-NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ à une alkylation avec un dérivé

contenant un reste alcoxycarbonyle on obtient les composés de formule I pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$, ou un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ où R_{12} ne représente pas un atome d'hydrogène. En soumettant ces derniers produits à une saponification, on obtient des composés pour lesquels R_3 et/ou R_4 représente un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$, ou un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOH$.

En faisant réagir un dérivé d'indolizine de formule II avec un dérivé de chlorure d'alcoxycarbonylbenzoyle de formule III, on obtient les composés de formule Id dans laquelle R_3 et/ou R_4 représente un radical alcoxycarbonyle. En soumettant ces derniers composés à une saponification on obtient les composés de formule Ie dans laquelle R_3 et/ou R_4 représente un radical carboxy.

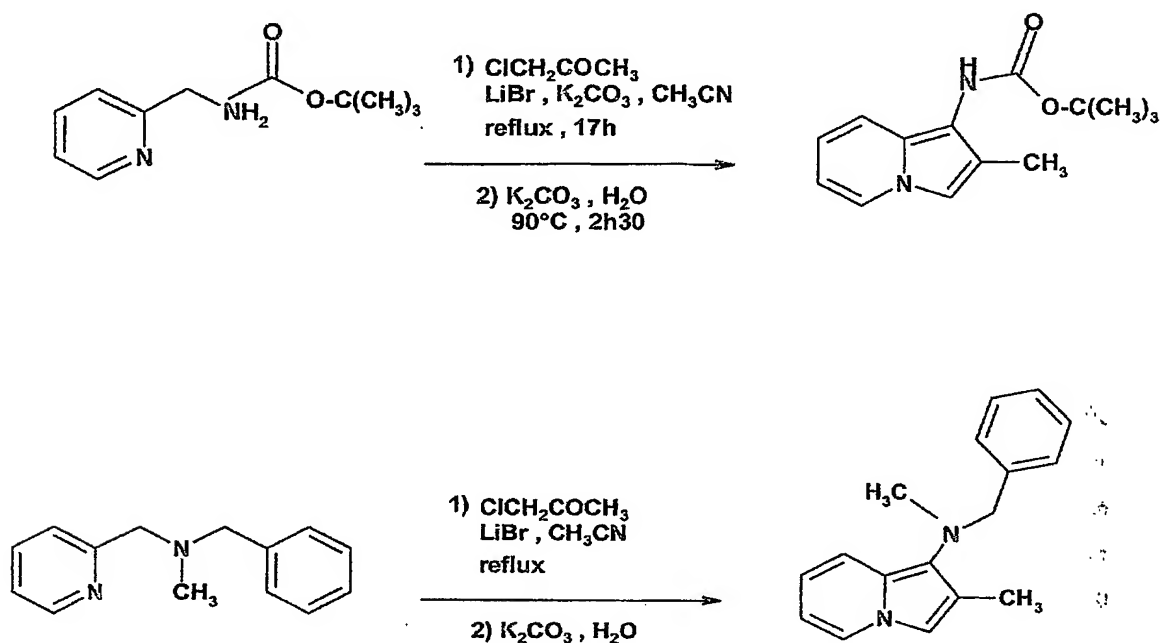
Comme représenté dans la figure 2, à partir des composés de formule I dans laquelle R_1 représente un radical benzyloxy et R_3 ou R_4 représentent un radical alcoxycarbonyle, on peut obtenir, en soumettant ces composés à une hydrogénation, les composés de formule If. Quand R_3 ou R_4 représentent un radical nitro, les composés de la formule If sont obtenus par action de l'acide trifluoroacétique.

En soumettant les composés de formule If à une O-alkylation, on obtient les composés de formule Ig dans laquelle R_1 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical $-O-(CH_2)_n-cAlk$, un radical $-O-Alk-COOR_7$, un radical $-O-Alk-NR_5R_6$, un radical $-O-(CH_2)_n-Ph$, un radical $-O-Alk-O-R_8$ -qui lorsque R_8 représente un radical $-COCH_3$ peut donner par saponification le radical $-O-Alk-OH$ -, un radical $-O-Alk-CN$ qui peut conduire au radical $-O-Alk-C(NH_2):NOH$ par traitement avec de l'hydroxylamine.

Pour obtenir les composés de formule Ih dans laquelle R_1 est un radical carboxy et A est un radical $-CO-$ ou un radical $-SO_2$ on soumet les composés de formule Ia dans laquelle R_1 est un radical alcoxycarbonyl à une saponification. Les dérivés de l'acide indolizin-1-yl carboxylique de formule Ih ainsi obtenus peuvent ensuite être soumis à l'action d'une amine pour préparer les composés de formule Ia dans laquelle R_1 représente un radical $-CO-NH-Alk$, ou un radical $-CO-NH-Ph$, ou à l'action d'un dérivé d'acide aminé pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R_1 représente un radical $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$.

Les composés de formule Ia, lorsque R_1 représente un radical $-NH-COOt\text{Butyle}$ ou un radical $-N(CH_3)CH_2C_6H_5$ sont préparés selon les schémas de synthèse suivants en utilisant la réaction de Tschitschibabin (*Synthesis*, (1975), p209) pour préparer les indolizines.

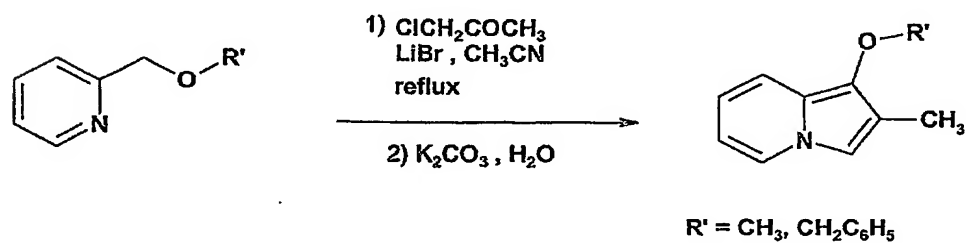
5



10

Les composés de formule Ia, lorsque R_1 représente un radical $-OCH_3$ ou un radical $-OCH_2C_6H_5$ sont préparés également en utilisant la réaction de Tschitschibabin selon le schéma de synthèse suivant :

15



Les composés de la formule I sont des antagonistes puissants de b-FGF. Leurs capacités d'inhiber l'angiogénèse a été démontrée *in vitro* et *in vivo*. Par ailleurs, il a été démontré que les composés de formule I sont des inhibiteurs sélectifs puissants du b-FGF.

5 L'angiogénèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires. Une prolifération incontrôlée des cellules endothéliales est observée dans les processus de néo vascularisation des tumeurs. Il a été montré *in vitro* et *in vivo* que plusieurs facteurs de croissance stimulent cette prolifération, le FGF2 ou b-FGF étant le premier et le mieux caractérisé de ces facteurs de croissance. Le
10 b-FGF est une protéine de 18000 D qui induit la prolifération, la migration et la production de protéases par les cellules endothéliales en culture et la néovascularisation *in vivo*. Le b-FGF interagit avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire de 2 classes de récepteurs, les récepteurs de haute affinité à activité tyrosine kinase (FGFRs) et les récepteurs de basse affinité de type héparan sulfate
15 protéoglycane (HSPGs) situé à la surface des cellules et dans les matrices extracellulaires. Alors que le rôle paracrine du b-FGF sur les cellules endothéliales est largement décrit, le b-FGF pourrait également intervenir sur ces cellules à travers un processus autocrine. Ainsi, le b-FGF et ses récepteurs représentent des cibles très pertinentes pour les thérapies visant à inhiber les processus
20 d'angiogénèse (Keshet E, Ben-Sasson SA., *J. Clin. Invest.*, (1999), vol 501, pp104-1497 ; Presta M, Rusnati M, Dell'Era P, Tanghetti E, Urbinati C, Giuliani R et al, *New York: Plenum Publishers*, (2000), pp7-34).

Par ailleurs, des études systématiques visant à déterminer l'expression du b-FGF et de ses récepteurs (FGFR) sur différents types de cellules tumorales mettent en
25 évidence qu'une réponse cellulaire au b-FGF est fonctionnelle dans une grande majorité de lignées tumorales humaines étudiées. Ces résultats supportent l'hypothèse qu'un antagoniste du b-FGF pourrait également inhiber la prolifération des cellules tumorales (Chandler LA, Sosnowski BA, Greenlees L, Aukerman SL, Baird A, Pierce GF., *Int.J.Cancer*, (1999), vol 58, pp81-451).

30 Le b-FGF joue un rôle important dans la croissance et le maintien des cellules de la prostate. Il a été montré à la fois dans des modèles animaux et chez l'homme qu'une altération de la réponse cellulaire au b-FGF joue un rôle primordial dans la progression du cancer de la prostate. En effet dans ces pathologies on enregistre à la
35 fois une augmentation de la production du b-FGF par les fibroblastes et les cellules endothéliales présentes au niveau de la tumeur et une augmentation de l'expression des récepteurs FGFRs sur les cellules tumorales. Ainsi une stimulation paracrine

des cellules cancéreuses de la prostate s'opère, et ce processus serait un composant majeur de cette pathologie. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFRs tels que les composés de la présente invention peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Giri D, Ropiquet F.,
5 *Clin.Cancer Res.*, (1999), vol 71, pp5-1063 ; Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, Pins MR, Campbell SC, Bouck NP., *Prostate*, (2001), vol 305, pp 49-293).

Plusieurs travaux montrent la présence de b-FGF et de ses récepteurs FGFRs à la fois dans les lignées tumorales humaines de sein (notamment MCF7) et dans des biopsies de tumeurs. Le b-FGF serait responsable dans cette pathologie de
10 l'apparition de phénotype très agressif et induisant une forte métastatisation. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFRs comme les composés de la formule I peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Vercoutter-Edouart A-S, Czeszak X, Crépin M, Lemoine J, Boilly B, Le Bourhis X et al., *Exp.Cell Res.*, (2001), vol 262, pp59-68).

Les mélanomes cancéreux sont des tumeurs qui induisent avec une fréquence importante des métastases et qui sont très résistantes aux différents traitements de chimiothérapie. Les processus d'angiogénèse jouent un rôle prépondérant dans la
20 progression d'un mélanome cancéreux. De plus, il a été montré que la probabilité d'apparition de métastases augmente très fortement avec l'augmentation de la vascularisation de la tumeur primaire. Les cellules de mélanomes produisent et sécrètent différents facteurs angiogéniques dont le b-FGF. Ainsi il a été montré qu'une inhibition de l'effet cellulaire du b-FGF par le FGFR1 soluble bloque in vitro
25 la prolifération et la survie des cellules tumorales de mélanome et bloque in vivo la progression tumorale. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFRs comme les composés de la présente invention peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Rofstad EK, Halsor EF., *Cancer Res.*, (2000) ; Yayon A, Ma Y-S, Safran M, Klagsbrun M, Halaban R., *Oncogene*,
30 (1997), vol 14, pp 2999-3009).

Les cellules de gliome produisent in vitro et in vivo du b-FGF et possèdent à leur surface différents FGFRs. Cela suggère donc que le b-FGF par un effet autocrine et paracrine joue un rôle pivotale dans la progression de ce type de tumeur. De plus,
35 comme la plupart des tumeurs solides, la progression des gliomes et leur capacité à induire des métastases est très dépendante des processus angiogéniques dans la tumeur primaire. Ainsi il a été montré que des antisens du FGFR1 bloquent la

prolifération d'astrocytomes humains. De plus, des molécules de la famille des naphthalenesulfonates sont décrites pour inhiber les effets cellulaires du b-FGF in vitro et l'angiogénèse induite par ce facteur de croissance in vivo. Une injection intracérébrale de ces composés induit une augmentation très significative de l'apoptose, une diminution importante de l'angiogénèse se traduisant par une régression considérable de gliomes chez le rat. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste du b-FGF et des récepteurs FGFRs comme les composés de la présente invention peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Yamada SM, Yamaguchi F, Brown R, Berger MS, Morrison RS, *Glia*, (1999), vol 76, pp28-66 ; Auguste P, Gürsel DB, Lemièrre S, Reimers D, Cuevas P, Carceller F et al., *Cancer Res.*, (2001), vol 26, pp 61-1717).

Plus récemment le rôle potentiel d'agents pro angiogéniques dans les leucémies et lymphomes a été documenté. En effet de manière générale il a été rapporté que des clones cellulaires dans ces pathologies peuvent être soit détruits naturellement par le système immunitaire soit basculer dans un phénotype angiogénique qui favorise leur survie puis leur prolifération. Ce changement de phénotype est induit par une sur expression de facteurs angiogéniques notamment par les macrophages et/ou une mobilisation de ces facteurs à partir de la matrice extracellulaire (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol.*, (2001), vol 207, pp106-190). Parmi les facteurs angiogéniques le b-FGF a été détecté dans de nombreuses lignées cellulaires tumorales lymphoblastiques et hématopoïétiques. Les récepteurs FGFRs sont également présents sur la majorité de ces lignées suggérant un possible effet cellulaire autocrine du b-FGF induisant la prolifération de ces cellules. Par ailleurs il a été rapporté que l'angiogénèse de la moelle osseuse par des effets paracrines était corrélée à la progression de certaines de ces pathologies.

De manière plus particulière il a été montré dans les cellules CLL (chronic lymphocytic leukemia) que le b-FGF induit une augmentation de l'expression de protéine anti apoptotique (Bcl2) conduisant à une augmentation de la survie de ces cellules et participe donc de manière importante à leur cancérisation. De plus, les taux de b-FGF mesurés dans ces cellules sont très bien corrélés avec le stade d'avancement clinique de la maladie et la résistance à la chimiothérapie appliquée dans cette pathologie (fludarabine). Ainsi, un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFRs comme les composés de la présente invention peut représenter une thérapie de choix soit seul soit en association avec la fludarabine ou d'autres produits actifs dans cette pathologie (Thomas DA, Giles FJ,

Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), vol 207, pp 106-190 ;
Gabrilove JL, *Oncologist*, (2001), vol 6, pp4-7).

Il existe une corrélation entre le processus d'angiogénèse de la moelle osseuse et les "extramedullar disease" dans les CML (chronic myelomonocytic leukemia).
Différentes études démontrent que l'inhibition de l'angiogénèse, en particulier par un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFRs, pourrait représenter une thérapeutique de choix dans cette pathologie.

La prolifération et la migration de cellules musculaires lisses vasculaires contribuent à l'hypertrophie intinale des artères et joue ainsi un rôle prépondérant dans l'athérosclérose et dans la resténose après angioplastie et endoarterectomie. Des études in vivo montrent, après lésion de la carotide par "balloon injury", une production locale de b-FGF. Dans ce même modèle un anticorps neutralisant anti FGF2 inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et diminue ainsi l'hypertrophie intinale.

Une protéine chimérique FGF2 liée à une molécule telle que la Saponine bloque la liaison du b-FGF à ses récepteurs FGFRs, inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires in vitro et l'hypertrophie intinale in vivo (Epstein CE, Siegall CB, Biro S, Fu YM, FitzGerald D., *Circulation*, (1991), vol 87, pp84-778 ; Waltenberger J., *Circulation*, (1997), pp96-4083).

Ainsi les antagonistes des récepteurs FGFRs tels que les composés de la présente invention représentent une thérapie de choix soit seul soit en association avec des composés antagonistes d'autres facteurs de croissance impliqués dans ces pathologies comme le PDGF dans le traitement des pathologies liées à la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post-angioplastie ou suite à la pose de prothèses endovasculaires (stents) ou lors de pontages aorto-coronariens.

L'hypertrophie cardiaque intervient en réponse à un stress de la paroi ventriculaire induit par une surcharge en terme de pression ou de volume. Cette surcharge peut être la conséquence de nombreux états physio pathologiques comme l'hypertension, l'AC (aortic coarctation), l'infarctus du myocarde, et différents troubles vasculaires. Les conséquences de cette pathologie sont des changements morphologiques, moléculaires et fonctionnels comme l'hypertrophie des myocytes cardiaques, l'accumulation de protéines matricielles et la ré-expression de gènes fœtaux. Le b-FGF est impliqué dans cette pathologie. En effet l'addition de b-FGF à des cultures de cardiomyocytes de rat nouveau-né modifie le profil des gènes

correspondants aux protéines contractiles conduisant à un profil de gènes de type
foetaux. De manière complémentaire des myocytes de rat adulte montrent une
réponse hypertrophique sous l'effet du b-FGF, cette réponse est bloquée par des
anticorps neutralisants anti b-FGF. Des expériences réalisées in vivo sur des souris
transgéniques "knock-out" pour le b-FGF, montrent que le b-FGF est le facteur
stimulant majeur de l'hypertrophie des myocyte cardiaque dans cette pathologie
(Schultz JeJ, Witt SA, Nieman ML, Reiser PJ, Engle SJ, Zhou M et al., *J.Clin.*
Invest., (1999), vol 19, pp104-709).

Ainsi un composé comme les composés de la présente invention possédant une
activité antagoniste des récepteurs FGFRs représente une thérapie de choix dans le
traitement de l'insuffisance cardiaque et toute autre pathologie associée à une
dégénérescence du tissu cardiaque. Ce traitement pourrait être réalisé seul ou en
association avec les traitements courants (beta-bloquants, diurétiques, angiotensine
antagonistes, antiarythmiques, anti-calciques, anti-thrombotiques...)

Les troubles vasculaires dus au diabète se caractérisent par une altération de la
réactivité vasculaire et du flux sanguin, une hyperperméabilité, une réponse
proliférative exacerbée et une augmentation des dépôts de protéines matricielles.
De manière plus précise le b-FGF est présent dans les membranes pré rétiniennes
de patients ayant des rétinopathies diabétiques, dans les membranes des capillaires
sous jacents et dans l'humeur vitrée de malades souffrants de rétinopathies
prolifératives. Un récepteur du FGF soluble capable de lier le b-FGF est développé
dans les troubles vasculaires liés au diabète (Tilton RG, Dixon RAF, Brock TA.,
Exp. Opin. Invest. Drugs, (1997), vol 84, pp6-1671). Ainsi un composé comme les
composés de formule I possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFRs
représente une thérapie de choix soit seul soit en association avec des composés
antagonistes d'autres facteurs de croissance impliqués dans ces pathologies comme
le VEGF.

L'arthrite rhumatoïde (RA) est une maladie chronique avec une étiologie
inconnue. Alors qu'elle affecte de nombreux organes, la forme la plus sévère de RA
est une inflammation synoviale des articulations progressive aboutissant à la
destruction. L'angiogénèse semble affecter de manière importante la progression de
cette pathologie. Ainsi le b-FGF a été détecté dans le tissu synovial et dans le fluide
articulaire de patients atteints de RA, indiquant que ce facteur de croissance
intervient dans l'initiation et/ou la progression de cette pathologie. Dans des
modèles de AIA (adjuvant-induced model of arthritis) chez le rat, il a été montré
que la sur expression de b-FGF augmente la sévérité de la maladie alors qu'un

anticorps neutralisant anti b-FGF bloque la progression de la RA (Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Irida T et al., *J.Immunol.*, (2002), vol 57, pp 168-450 ; Manabe N, Oda H, Nakamura K, Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, *Rheumatol*, (1999), vol.20, pp38-714). Ainsi les composés selon l'invention représentent une thérapie de choix dans cette pathologie.

Les IBD (inflammatory bowel disease) comprennent deux formes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : les UC (ulcerative colitis) et la maladie de Crohn's (CD). Les IBD sont caractérisées par une dysfonction immunitaire se traduisant par une production inappropriée de cytokines inflammatoires induisant l'établissement d'un système micro-vasculaire local. Cette angiogénèse d'origine inflammatoire a pour conséquence une ischémie intestinale induite par vasoconstriction. Des taux circulants et locaux de b-FGF importants ont été mesurés chez des patients atteints de ces pathologies (Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiya M, Kkuchi K., *American Journal of Gastroenterology*, (2001), vol 28, pp 96-822 ; Thorn M, Raab Y, Larsson A, Gerdin B, Hallgren R., *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, (2000), vol 12, pp35-408). Les composés de l'invention présentant une activité anti angiogénique importante dans un modèle d'angiogénèse inflammatoire représentent une thérapie de choix dans ces pathologies.

Les FGFR1 2 et 3 sont impliqués dans les processus de chronogénèse et ostéogénèse. Des mutations conduisant à l'expression de FGFRs toujours activés ont été reliées à un grand nombre de maladies génétiques humaines se traduisant par des malformations du squelette comme les syndromes de Pfeiffer, Crouzon, Apert, Jackson-Weiss et Bear-Stevenson cutis gyrata. Certaines de ces mutations affectant plus particulièrement le FGFR3 conduisent notamment à des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia); ACH étant la forme la plus courante de nanisme. D'un point de vue biochimique l'activation soutenue de ces récepteurs s'effectue par une dimérisation du récepteur en absence de ligand (Chen L., Adar R. , Yang X. Monson E.O., LI C., Hauschka P.V, Yagon A. and Deng C.X., (1999), *The Journ. Of Clin. Invest.*, vol 104 n° 11, pp 1517-1525). Ainsi Les composés de l'invention présentant une activité antagoniste de la liaison du b-FGF au FGFR et inhibant ainsi la dimérisation du récepteur représentent une thérapie de choix dans ces pathologies.

Grâce à leur faible toxicité et leurs propriétés pharmacologiques et biologiques, les composés de la présente invention trouvent leur application dans le traitement de tout carcinome ayant un degré de vascularisation important (poumon, sein, prostate, œsophage) ou induisant des métastases (colon, estomac, mélanome) ou étant sensibles au b-FGF de manière autocrine ou enfin dans des pathologies de type lymphomes et leucémies. Ces composés représentent une thérapie de choix soit seul soit en association avec une chimiothérapie adaptée. Les composés selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose, la resténose post angioplastie dans le traitement des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires et l'hypertrophie cardiaque ou de complications vasculaires du diabète comme les rétinopathies diabétiques. Les composés selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD. Enfin les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia).

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé de formule I selon l'invention ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaitée : orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, transmuqueux, locale ou rectale.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont administrées par voie orale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, les principes actifs peuvent être administrés sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent par exemple les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters.

La quantité de principe actif à administrer dépend, comme toujours, du degré de progression de la maladie ainsi que de l'âge et du poids du patient.

Les compositions selon l'invention, pour une administration orale, contiennent donc des doses recommandées de 0,01 à 700 mg.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

Préparation I**Synthèse de *tert*-butyl -2-méthylindolizin-1-yl carbamate**

A 10g (48m.moles) de *tert*-butyl [(pyridin-2-yl) méthyl] carbamate dans 50ml d'acétonitrile, on ajoute 11.7g (62.4m.moles) de carbonate de potassium et 6.3g (72m.moles) de bromure de lithium puis 5ml (62.4m.moles) de chloroacétone et on chauffe à reflux pendant une nuit.

On refroidit et on ajoute 40ml d'eau et 11.7g (62.4m.moles) de carbonate de potassium puis on chauffe à 90°C pendant 2h30. Le milieu réactionnel est refroidi et extrait à l'acétate d'éthyle.

La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant avec un mélange de toluène / acétate d'éthyle (95 : 5). On recueille 6.27g d'une poudre blanche.

Rendement : 53%

Point de Fusion : 111°C

Préparation II**Synthèse de : *N*-benzyl *N*-méthyl *N*-(2-méthylindolizin-1-yl) amine**

Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que le composé de la préparation I en utilisant la réaction de Tschitschibabin et en partant de 2.47g de *N*-benzyl *N*-méthyl *N*-[(pyridin-2-yl) méthyl] amine et de chloroacétone. On obtient 970mg d'une huile jaune.

Rendement : 34%

Spectrométrie de masse (Mode ES+) : MH⁺ = 251

Préparation III**Synthèse de la 1-méthoxy -2-méthylindolizine**

Ce composé est obtenu en partant de la 2-(méthoxyméthyl)pyridine et de la chloroacétone en utilisant la réaction de Tschitschibabin. Le produit est isolé sous forme d'une huile jaune qui cristallise au congélateur.

Rendement : 77.5%

Spectrométrie de Masse (Mode ES+) : MH⁺ = 161.8

Préparation IV**Synthèse de la 1-benzyloxy-2-méthylindolizine.**

Ce composé est obtenu selon le même procédé que celui décrit dans la Préparation I en utilisant la réaction de Tschitschibabin.

5 Le produit est isolé sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 39%.

Exemple 1

10 **(1-methoxy 2-méthyl indolizin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl) méthanone**

A 3g (0.0186mole) de 1-méthoxy 2-méthylindolizine dont la préparation est décrite dans la Préparation III dissout dans 50ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 4.21g (0.0195 moles) de chlorure de 3-méthoxy 4-nitrobenzoyle et on agite à température ambiante pendant 4 heures.

15 Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec du dichlorométhane. Après évaporation on obtient 6.05g d'un solide jaune.

20 Rendement : 95%

Point de fusion : 287°C

Exemples 2 à 18

25 En procédant selon la préparation décrite ci-dessus, on synthétise les composés décrits dans le Tableau ci-dessous, par benzylation de la position 3 des indolizines diversement substituées en position 1 et 2 avec les chlorures de benzoyle substitués adéquats.

30

TABLEAU I

Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement (%)	Point de Fusion (°C) ou Spectro de Masse (MH ⁺)
2	OBn	Ph	OMe	NO ₂	94	186°C
3	OBn	Me	OMe	NO ₂	95	153°C
4	OBn	Me	H	CO ₂ Me	70.5	110°C
5	OMe	cPr	OMe	NO ₂	81	112°C
6	OMe	Ph	OMe	NO ₂	82	65°C
7	OMe	Me	H	NO ₂	88	146°C
8	OMe	Me	H	CO ₂ Me	92	143°C
9	OMe	Me	CO ₂ Me	H	75	121°C
10	OMe	Me	NO ₂	CO ₂ Me	57	138°C
11	OMe	Me	OMe	CO ₂ Me	88.5	145°C
12	OMe	Me	H	CH ₂ CO ₂ Me	75	94°C
13	CO ₂ Et	Me	OMe	-NO ₂	91	137°C
14	CO ₂ Et	Me	OMe	CO ₂ Me	45.5	141°C
15	CO ₂ Et	Ph	OMe	NO ₂	85	151°C
16	CO ₂ Et	Me	H	CO ₂ Me	98	139°C
17	N(Me)Bn	Me	OMe	NO ₂	90	MH ⁺ = 430.3
18	NHBOC	Me	OMe	NO ₂	76	MH ⁺ = 426.5

Bn = benzyle

Me = méthyle

Et = éthyle

BOC = *t*butoxycarbonyle**Exemple 19****(1-amino-2-méthyl indolizin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl) méthanone**

A une solution de 643mg (1.51 m.mole) de *tert*-butyl 3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carbamate dans 20ml de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte 2.32ml d'acide trifluoroacétique. L'introduction terminée, on laisse revenir à température ambiante et on agite 4 heures. Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Les cristaux obtenus sont repris à l'éther isopropylique, filtrés, lavés à l'éther isopropylique puis séchés. On obtient 425mg d'un solide brun. Rendement : 87%

Spectrométrie de masse (Mode ES⁺) MH⁺ = 326.3

Exemple 20

N-[3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] méthane sulfonamide

A une solution de 350mg (1.08 m.mole) du composé de l'exemple 19 dans 3ml de pyridine, on ajoute 0.292ml (3.78m.moles) de chlorure de mésyle et agite à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'acide chlorhydrique 1N et extrait au dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans l'éthanol. On obtient 327mg de cristaux jaunes.

Rendement : 75%

Spectrométrie de masse (Mode ES+) $MH^+ = 404.3$

Exemple 21

(3-méthoxy 4-nitrophényl) [2-méthyl 1-(méthylamino) indolizin-3-yl] méthanone

ETAPE A

Synthèse du *tert*-butyl 3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl (méthyl) carbamate

A 315mg (7.9m.moles) d'hydrure de sodium (à 60% en dispersion dans l'huile) en suspension dans 10ml de tétrahydrofurane refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte 3.05g (7.2 m.moles) de *tert*-butyl 3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl -indolizin-1-yl carbamate en solution dans 50ml de tétrahydrofurane. Après 1 heure d'agitation à 0°C, on ajoute 0.59ml (9.5 m.moles) d'iodure de méthyle en maintenant à 0°C. On laisse revenir à température ambiante et on agite 1 heure. Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 3.47g d'une mousse orangée.

Rendement : 96%

Spectrométrie de masse (Mode ES+) $MH^+ = 440.3$.

ETAPE B

A une solution de 3.38g (7.7 m.moles) du produit obtenu à l'étape A dans 60ml de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte 13 ml d'acide trifluoroacétique. L'introduction terminée, on laisse revenir à température ambiante et on agite 3 heures.

Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant avec un mélange toluène/ acétate d'éthyle (9/1). Après évaporation on obtient 2.2g d'une poudre rouge.

Rendement : 76%

Spectrométrie de masse (Mode ES+) $MH^+ = 340.2$

Exemple 22

[1-(diméthylamino) 2-méthyl indolizin-3-yl] (3-méthoxy 4-nitrophényl) méthanone

A 44mg (1.1 m.mole) d'hydruure de sodium (à 60% en dispersion dans l'huile) en suspension dans 5ml de tétrahydrofurane refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte 382mg (1.1 m.mole) du composé de l'exemple 21 en solution dans 10ml de tétrahydrofurane. L'introduction terminée, on laisse revenir à température ambiante 1 heure, puis on ajoute 69µl (1.1 m.mole) d'iodure de méthyle et on agite à température ambiante 17 heures. Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange toluène/acétate d'éthyle (95/5). On obtient 143mg d'une mousse orangée.

Rendement : 37%

Exemple 23**(1-hydroxy 2-méthyl indolizin-3-yl) (3-méthoxy 4-nitrophényl) méthanone**

Une solution de 5g (12m.moles) de [1-(benzyloxy) 2-méthyl indolizin-3-yl] (3-méthoxy 4-nitrophényl) méthanone composé de l'exemple 3, dans 30ml d'acide trifluoroacétique est portée au reflux pendant 2 heures.

Le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris à l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et à l'eau puis la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite.

Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (99/1). On obtient 2.93g d'une poudre orange.

Rendement : 75%

Point de fusion : 193°C

Exemple 24**4-([3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1yl] oxy) méthyl benzoate de méthyle**

A une solution de 1g (3.06mmoles) de (1-hydroxy-2-méthyl-3-indoliziny) (3-méthoxy-4-nitrophényl) méthanone dans 16ml de diméthylformamide en présence de 508mg (3.68mmoles) de carbonate de potassium, on ajoute 812mg (3.37mmoles) de 4-(bromométhyl)benzoate de méthyle et on chauffe à 90°C pendant 4 heures.

Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de toluène/acétate d'éthyle (9/1). On obtient 880mg d'une poudre jaune.

Rendement : 60.5%

Point de fusion : 154°C.

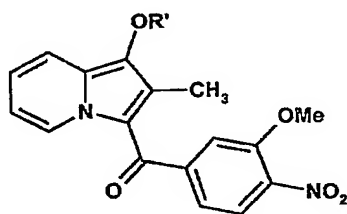
Exemples 25 à 39

En procédant selon le procédé décrit dans l'exemple 24, on synthétise les composés décrits dans le Tableau II ci-dessous, par alkylation du (1-hydroxy 2-

méthyl indolizin-3-yl) (3-méthoxy 4-nitrophényl) méthanone avec les dérivés halogénés convenablement choisis. Pour obtenir le composé de l'exemple 36 on soumet le composé de l'exemple 35 à une saponification.

5

TABLEAU II


 $R_1 = OR'$

10

Composés de formule Ia

Exemple	R'	Rendement (%)	Point de Fusion
25	CH ₂ C ₆ H ₅ -2Cl	90	173°C
26	CH ₂ C ₆ H ₅ -3Cl	74	179°C
27	CH ₂ C ₆ H ₅ -4Cl	82	162°C
28	CH ₂ C ₆ H ₅ -2OMe	84	148°C
29	CH ₂ C ₆ H ₅ -3OMe	67.5	145°C
30	CH ₂ C ₆ H ₅ -4OMe	71	135°C
31	CH ₂ C ₆ H ₅ -3CO ₂ Me	57	171°C
32	CH ₂ CO ₂ Et	91	127°C
33	CH ₂ CONH ₂	65	222°C
34	(CH ₂) ₂ NMe ₂	26	108°C
35	(CH ₂) ₂ OAc	68	Huile
36	(CH ₂) ₂ OH	90	142°C
37	CH ₂ CN	91.5	176°C
38	iPr	19	283°C
39	CH ₂ cPr	22	111°C

Exemple 40**4-[(1-hydroxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoate de méthyle**

A 3.45g (8.64mmoles) de 4-[(1-(benzyloxy) 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoate de méthyle dans 40ml d'éthanol en présence de 690mg de Pd/C à 10% on ajoute 8.75ml (86.37mmoles) de cyclohexène et on chauffe à reflux pendant une heure.

Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, le catalyseur est éliminé par filtration sur talc. Le filtrat est sous pression réduite.

Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (98/2). On obtient 2.5g d'une poudre orange.

Rendement : 93.5%

Point de fusion : 192°C

Exemple 41**4-[[1-(2-ethoxy 2-oxoéthoxy) 2-méthyl indolizin-3-yl]carbonyl] benzoate de méthyle**

A 500mg (1.62mmole) de 4-[(1-hydroxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoate de méthyle, composé de l'exemple 40, dans 10ml de diméthylformamide en présence de 268mg (1.94mmole) de carbonate de potassium, on ajoute 202µl (1.78mmole) de bromoacétate d'éthyle et on chauffe à 90°C pendant une heure.

On refroidit, on verse le milieu réactionnel sur de l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle puis on décante. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de toluène/acétate d'éthyle (9/1). On obtient 570mg d'une poudre jaune. Rendement : 89%

Point de fusion : 84.5°C

Exemple 42

4-({1-[(3-méthoxybenzyl)oxy] 2-méthyl indolizin-3-yl} carbonyl) benzoate de méthyle

5 Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que celui de l'exemple 41, par O-alkylation du 4-[(1-hydroxy 2-méthylindolizin-3-yl) carbonyl] benzoate de méthyle avec le bromure de 3-méthoxybenzyle. On obtient une poudre jaune qui fond à 106°C.

Rendement : 76%.

Exemple 43

Acide 3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique

15 A 5g (13.1 m.moles) de 3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylate d'éthyle, composé de l'exemple 13 - préparé selon le mode opératoire de l'exemple 1 par benzylation du (2-méthylindolizin-1-yl) carboxylate d'éthyle décrit dans *J. Chem. Soc.*, (1963), pp3277-3280 -, en suspension dans 50ml de dioxanne on ajoute 26.2ml de soude 1N et chauffe à reflux 17 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le

20 résidu est repris à l'eau et lavé à l'éther éthylique, décanté. La phase aqueuse est acidifiée à pH 6 avec une solution d'hydrogénosulfate de potassium et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 4.9g d'une poudre orange. Rendement quantitatif.

25 Point de fusion : 215°C

Exemple 44

N-éthyl 3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxamide

30 A une solution de 750mg (2.12m.moles) d'acide de l'exemple 43 dans 12ml de diméthylformamide, on ajoute 0.61ml (4.34m.moles) de triéthylamine et par portions 983mg (2.22m.moles) de benzotriazol-1-yl oxy-tris (diméthylamino) phosphonium hexafluorophosphate. On agite 5mn à température ambiante puis on ajoute 182mg (2.22 m.moles) de chlorhydrate d'éthylamine. Le milieu réactionnel

35 est agité une nuit à température ambiante, versé sur de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par

chromatographie sur colonne de silice en éluant avec dichlorométhane/méthanol (98/2). On obtient 700mg d'une poudre jaune.

Rendement : 87%

Point de fusion : 188°C

5

Exemple 45

Ethyl 2-([3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthylindolizin-1-yl] carbonyl} amino) acétate

10 Ce composé est obtenu selon le même procédé que le composé précédent, par couplage de l'acide 3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique avec le chlorhydrate du glycinate d'éthyle. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec dichlorométhane/méthanol (93/7). On obtient une poudre jaune.

15 Rendement : 86%

Point de fusion : 191°C

Exemple 46

20 **1-méthoxy 2-méthyl 3-[(4-nitrophényl) sulfonyl] indolizine**

A 500mg (3.1m.moles) de 1-méthoxy 2-méthylindolizine dissout dans 8ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 690mg (3.1m.moles) de chlorure de 4-nitrobenzène sulfonyle en solution dans 4ml de 1,2-dichloroéthane et agite à température ambiante pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et du dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1). On obtient 330mg d'une huile jaune. Rendement : 31%

30

Exemple 47

Sel de sodium de l'acide 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl)sulfonyl] benzoïque

35 Ce composé est obtenu selon le même opératoire que le composé de l'exemple 46, par sulfonylation de la 1-méthoxy 2-méthylindolizine avec l'acide 4-chlorosulfonyl benzoïque. Le produit est purifié par chromatographie flash sur

colonne de silice en éluant avec dichlorométhane/acétone (9/1). On obtient 120mg d'une poudre jaune.

Rendement : 11%.

5 Le produit dissout dans le méthanol est salifié par ajout d'un équivalent de soude 1N. Le méthanol est évaporé et le résidu est cristallisé dans l'acétone. Le produit est filtré, lavé à l'acétone puis à l'éther éthylique et séché. On obtient 100mg de sel de sodium sous forme d'une poudre jaune.

10 Point de fusion : 175°C.

Exemple 48

(4-amino 3-méthoxyphényl)(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone

15 A 6g (0.0176mole) de (1-méthoxy-2-méthyl-3-indoliziny1)(3-méthoxy-4-nitrophényl) méthanone, composé de l'exemple 1, dans 100ml d'éthanol, on ajoute 700mg de Pd/C à 10% puis 35.71ml (0.352mole) de cyclohexène et on chauffe à reflux 2 heures. Le milieu réactionnel est refroidi, filtré sur talc et lave le catalyseur au dichlorométhane. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris au dichlorométhane. On lave la phase organique à la soude 1N puis à l'eau,

20 on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On recueille 5.05g d'une poudre jaune. Le produit est salifié par dissolution de la poudre précédemment obtenue dans 60ml de dichlorométhane plus 20ml de méthanol puis l'ajout de 21ml d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. Après addition d'éther éthylique, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éther éthylique puis séché.

25 On recueille 5.4g d'une poudre jaune sous forme de chlorhydrate.

Rendement : 88%

Point de fusion : 198°C

Exemples 49 à 57

30 En procédant selon la préparation décrite ci-dessus, on synthétise les composés décrits dans le Tableau III ci-dessous, par réduction de la fonction nitro des composés de formule Ia avec le cyclohexène en présence de Pd/C à 10% comme catalyseur.

TABLEAU III

Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement (%)	Sels	Point de fusion ou M.S
49	OMe	C ₆ H ₅	OMe	NH ₂	90	HCl, 0.45H ₂ O	209°C
50	OMe	cPr	OMe	NH ₂	95	HCl, 0.15H ₂ O	191°C
51	CO ₂ Et	Me	OMe	NH ₂	91	HCl	194°C
52	OCH ₂ CO ₂ Et	Me	OMe	NH ₂	99	HCl	182°C
53	OCH ₂ CONH ₂	Me	OMe	NH ₂	87	HCl	MH = 354.1
54	O(CH ₂) ₂ OH	Me	OMe	NH ₂	89	HCl, 0.5H ₂ O	205°C
55	OMe	Me	H	NH ₂	86	HCl, 0.2H ₂ O	221°C
56	CONHEt	Me	OMe	NH ₂	72	HCl, 0.45H ₂ O	221°C
57	CONHCH ₂ CO ₂	Me	OMe	NH ₂	91	HCl, 1.05H ₂ O	196°C

5

Exemple 58

Chlorhydrate de (4-amino 3-méthoxyphényl) {1-[(2-chlorobenzyl) oxy] 2-méthyl indolizin-3-yl} méthanone

10 A 470mg (1.04m.mole) de {1-[(2-chlorobenzyl)oxy] 2-méthyl indolizin-3-yl}(3-méthoxy 4-nitrophényl) méthanone dans 5ml de méthanol et 10ml de dichlorométhane, on ajoute 47mg de Pd/C à 10% puis 253µl (5.21m.mole) d'hydrate d'hydrazine et on agite à température ambiante une nuit. Le milieu réactionnel est filtré sur talc et lave le catalyseur au méthanol. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'acétate d'éthyle, on lave la

15 phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et concentre sous pression réduite. On recueille 460mg d'une poudre jaune. Le produit est salifié par dissolution de la poudre précédemment obtenue dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol puis on ajoute 1.25ml (1.2 équivalent) d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. Après addition

20 d'éther éthylique, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éther éthylique puis séché. On recueille 440mg d'une poudre jaune sous forme de chlorhydrate 0.65H₂O.

Rendement : 90%

Point de fusion : 177°C

25

Exemple 59 à 76

En procédant selon la préparation décrite à l'exemple 58, on synthétise les composés décrits dans le Tableau IV ci-dessous, par réduction de la fonction nitro des composés de formule Ia avec l'hydrate d'hydrazine en présence de Pd/C à 10% comme catalyseur.

TABLEAU IV

Exemple	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt (%)	Sels	Point de fusion
59	CO	OBn	C ₆ H ₅	OMe	NH ₂	94	HCl, 0.2H ₂ O	207°C
60	CO	O(CH ₂) ₂ NMe ₂	Me	OMe	NH ₂	31	2HCl, 2H ₂ O	246°C
61	CO	OBn-4-Cl	Me	OMe	NH ₂	99	HCl	177°C
62	CO	OBn-3-OMe	Me	OMe	NH ₂	95	HCl	181°C
63	CO	OBn-4-OMe	Me	OMe	NH ₂	99	HCl, 0.3H ₂ O	128°C
64	CO	OBn-2-OMe	Me	OMe	NH ₂	99	HCl	164°C
65	CO	OBn-3-CO ₂ Me	Me	OMe	NH ₂	75	HCl	185°C
66	CO	OBn-4-CO ₂ Me	Me	OMe	NH ₂	93	HCl, 1H ₂ O	160°C
67	CO	OBn-3-Cl	Me	OMe	NH ₂	96	HCl	175°C
68	CO	N(Me)Bn	Me	OMe	NH ₂	78	HCl, 1.6H ₂ O	114°C
69	CO	NHBOC	Me	OMe	NH ₂	95	base	MH ⁺ = 396.4
70	CO	NHMe	Me	OMe	NH ₂	88	HCl, 1.15H ₂ O	210°C
71	CO	NHSO ₂ Me	Me	OMe	NH ₂	83	HCl	228°C
72	CO	OMe	Me	NH ₂	CO ₂ Me	72	-	135°C
73	SO ₂	OMe	Me	H	NH ₂	66	-	157°C
74	CO	OCH ₂ cPr	Me	OMe	NH ₂	99	HCl	181°C
75	CO	OiBu	Me	OMe	NH ₂	60	HCl	103°C
76	CO	NMe ₂	Me	OMe	NH ₂	80	2HCl, 0.2H ₂ O	171°C

Exemple 77

[1-(2-hydroxyéthoxy) 2-méthyl indolizin-3-yl] (3-méthoxy 4-nitro-phényl) méthanone

A 420mg (1.02 m.mole) d'acétate de 2-{{[3-(3-méthoxy 4-nitrobenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy} éthyle, composé de l'exemple 35 dissout dans 6ml de dioxanne, on ajoute 1.52ml de soude 1N et agite à température ambiante 6 heures. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 340mg d'une poudre orange utilisée sans autre purification dans l'étape ultérieure de réduction du nitro.

Rendement : 90%

Point de fusion : 142°C.

Exemple 78

Sel de sodium d'acide 4-[(1-méthoxy-2-méthyl-3-indoliziny] carbonyl] benzoïque A 720mg (2.23 m.moles) de 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoate de méthyle, composé de l'exemple 8) en solution dans 15ml de méthanol plus 15ml de dioxanne on ajoute 2.45ml de soude 1N et on agite à température ambiante une nuit. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, on lave à l'éther éthylique et on décante. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 1N et extrait au dichlorométhane.

La phase organique est lavée à l'eau séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 700mg d'une poudre orange que l'on met en suspension dans 20ml de méthanol puis on ajoute un équivalent de soude 1N. La solution obtenue est concentrée sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans l'acétone. Le produit est filtré, lavé à l'acétone puis à l'éther éthylique On sèche et on obtient 680mg de poudre jaune.

Rendement (sel de Na) : 92%

Point de fusion > 400°C.

Exemples 79 à 84

En procédant selon le procédé décrit dans l'exemple 78 on synthétise les composés décrits dans le Tableau V ci-dessous, par saponification de la fonction ester des composés de formule Id

TABLEAU V

Exemple	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement (%)	Sels	Point de fusion
79	OMe	Me	CO ₂ H	H	76	Na	218°C
80	OMe	Me	NO ₂	CO ₂ H	85	Na	265°C
81	OMe	Me	NH ₂	CO ₂ H	77	Na	315°C
82	OBn-3-OMe	Me	H	CO ₂ H	81	Na, 0.7H ₂ O	268°C
83	OMe	Me	OMe	CO ₂ H	87	Na, 1H ₂ O	235°C
84	OMe	Me	H	CH ₂ CO ₂ H	91	Na, 0.7H ₂ O	248°C

Exemple 85**Acide 3-(4-amino 3-méthoxybenzoyl) 2-méthylindolizin-1-yl carboxylique**

A 2.1g (5.96 m.moles) de 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-2-méthyl-1-indolizine carboxylate d'éthyle en solution dans 30ml de dioxanne on ajoute 30ml de soude 2N et on chauffe à reflux pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite.

Le résidu est repris à l'eau, lavé à l'éther éthylique, décanté. La phase aqueuse est acidifiée à pH 6.5 avec une solution aqueuse à 10% d'hydrogénosulfate de potassium et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 1.8g d'une poudre jaune.

Rendement : 93%

Deux sels du composé sont ensuite préparés :

Sel de Sodium monohydrate ; Point de fusion : 224°C Chlorhydrate ; Point de fusion : 213°C

Exemples 86 à 90

En procédant selon la préparation décrite ci-dessus, on synthétise les composés décrits dans le Tableau VI ci-dessous, par saponification de la fonction ester contenue dans le substituant R_1 des composés de formule Id, sans laquelle A représente un radical -CO- avec de la soude.

TABLEAU VI

Exemple	R_1	R_2	R_3	R_4	endement (%)	Sels	Point de fusion
86	OCH ₂ CO ₂ H	Me	3-OMe	4-NH ₂	91	-	227°C
87	CONHCH ₂ CO ₂ H	Me	3-OMe	4-NH ₂	90	a, 0.95H ₂ O	297°C
88	OBn-3-CO ₂ H	Me	3-OMe	4-NH ₂	84	Na, 1.25H ₂ O	207°C
89	OBn-4-CO ₂ H	Me	3-OMe	4-NH ₂	76	Na, 0.7H ₂ O	216°C
90	CO ₂ H	C ₆ H ₅	3-OMe	4-NH ₂	84	a, 1.25H ₂ O	305°C

Exemple 91

Sel disodique d'acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique

A 910mg (2.49 m.moles) de 3-[4-(méthoxycarbonyl) benzoyl] 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylate d'éthyle en solution dans 20ml de dioxanne plus 20ml d'éthanol, on ajoute 7.47ml de soude 1N et on chauffe à reflux pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, on lave à l'éther éthylique et on décante. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 1N et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 650mg d'une poudre jaune que l'on met en suspension dans 20ml de méthanol puis ajoute 4.02ml de soude 1N (2 éq.). La solution obtenue est concentrée sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans l'acétone. Le produit est filtré, lavé à l'acétone puis à l'éther éthylique et séché. On obtient 700mg de poudre jaune.

Rendement sel disodique dihydraté : 81%

Point de fusion > 400°C.

Exemples 92 et 93

En procédant selon l'exemple 91, on synthétise les composés décrits dans le Tableau VII ci-dessous, par saponification des fonctions esters contenues dans les substituants R_1 et R_4 des composés de formule I dans laquelle A représente un radical -CO- avec de la soude 1N

TABLEAU VII

Exemple	R_1	R_2	R_3	R_4	Rendement (%)	Sels	Point de Fusion
92	OCH ₂ CO ₂ H	Me	H	CO ₂ H	90	2Na, 2H ₂ O	>400°C
93	CO ₂ H	Me	OMe	CO ₂ H	96	2Na, 1.5H ₂ O	323°C

Exemple 94

Chlorhydrate de (4-{{3-(dibutylamino) propyl}amino} 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone

A 278.4mg (2.25m.moles) de tertibutylate de potassium dans 5ml de tétrahydrofurane, on ajoute 700mg (2.25 m.moles) de (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthylindolizin-3-yl) méthanone, composé décrit à l'exemple 48 dissout dans 5ml de tétrahydrofurane et on agite 15 minutes à température ambiante.

On ajoute ensuite 510.5mg (2.48 m.moles) de chlorure de dibutylaminopropyle dans 5ml de tétrahydrofurane et on porte au reflux pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est refroidi et versé sur de l'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / acétone (9/1) puis (1/1).

On obtient 700mg d'une résine orangée que l'on salifie dans l'éther éthylique par ajout d'un équivalent d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique.

Les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'éther éthylique et séchés. On obtient une poudre orangée sous forme chlorhydrate, 1.25 H₂O.

Rendement : 65%

Point de fusion : 51°C.

5 **Exemple 95**

Chlorhydrate de [3-méthoxy 4-(méthylamino) phényl] (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone

10 Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 94 par alkylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthylindolizin-3-yl) méthanone avec l'iodure de méthyle. On obtient une poudre jaune.

Rendement : 45%

Point de fusion : 172°C.

15 **Exemple 96**

Dichlorhydrate de (4-{[3-(dibutylamino) propyl] amino} 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) méthanone

20 Obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 94 par alkylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) méthanone, composé de l'exemple 49) avec le chlorure de dibutylaminopropyle. On obtient une poudre orangée (dichlorhydrate, 1.3 H₂O.)

Rendement : 37%

Point de fusion : 158°C

25 **Exemple 97**

2-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate d'éthyle

30 Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 94 par alkylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthylindolizin-3-yl) méthanone, composé de l'exemple 48 avec le bromoacétate d'éthyle. On obtient une poudre jaune.

Rendement : 60.5%

35 Point de fusion : 125°C

Exemple 98

Acide 2-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétique

A 1g (2.52 m.moles) de 2-{2-méthoxy-4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate d'éthyle, composé obtenu à l'exemple 97, en solution dans 10ml d'éthanol on ajoute 3.15ml de soude 1N et on agite à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, lavé à l'éther éthylique et décanté. La phase aqueuse est neutralisée avec de l'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, séché puis repris à l'éther éthylique, filtré et séché. On obtient une poudre jaune.

Rendement : 48.5%

Point de fusion : 196°C.

Exemple 99

2-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate d'éthyle

Ce composé a été obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 94 par alkylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) métharone, composé de l'exemple 49 avec le bromoacétate d'éthyle. On obtient une poudre jaune.

Rendement : 78%

Point de fusion : 132°C

Exemple 100

Acide 2-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétique

Obtenu selon le même mode opératoire que le composé de l'exemple 98 par saponification du 2-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate d'éthyle, composé de l'exemple 99 avec la soude 1N. On obtient une poudre jaune.

Rendement : 80%

Point de fusion : 206°C

Exemple 101

Chlorhydrate de 3-(dibutylamino) *N*-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} propanamide

A 2.5g (8.06 m.moles) de (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone, composé de l'exemple 48, dans 20ml de dichlorométhane refroidi à 5°C, on ajoute 2.5ml (17.7m.moles) de triéthylamine puis 846µl (8.86m.moles) de chlorure de 3-chloropropionyle en solution dans 10ml de dichlorométhane et on agite pendant 3 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de sodium et concentré sous pression réduite.

Le résidu obtenu est dissout dans 40ml d'éthanol et on ajoute 1.7g (13.2m.moles) de dibutylamine puis on chauffe à reflux pendant 7 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / méthanol (98 : 2). On obtient 2.6g de produit qui est salifié par ajout d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. On obtient une poudre jaune (chlorhydrate, 0.25H₂O).

Rendement : 65%

Point de fusion : 82°C.

Exemple 102

Chlorhydrate de 3-(dibutylamino) *N*-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} propanamide

Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 101 par acylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) méthanone avec le chlorure de 3-chloropropionyle, suivi d'une amination avec la dibutylamine. On obtient une poudre jaune (Chlorhydrate, hémihydrate).

Rendement : 52%

Point de fusion : 190°C.

Exemple 103

***N*-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} acétamide**

Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 101 par acylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone composé de l'exemple 48 avec le chlorure d'acétyle. Le produit est purifié par chromatographie flash sur silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / méthanol (99 : 1). On obtient une poudre jaune (0.3 H₂O)

Rendement : 73%

Point de fusion 180°C.

Exemple 104

2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phénylcarbamate d'éthyle

Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 101 par acylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone avec le chloroformate d'éthyle. Le produit est purifié par chromatographie flash sur silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient une poudre jaune.

Rendement : 41%

Point de fusion : 140°C.

Exemple 105

Chlorhydrate de 2-{[3-(dibutylamino) propanoyl] 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate d'éthyle

A 89.1mg (2.23 m.moles) d'hydrure de sodium, à 60% en dispersion dans l'huile, dans 10ml de diméthylformamide on ajoute goutte à goutte 1g (2.03 m.moles) de 3-(dibutylamino) *N*-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} propanamide, composé de l'exemple 101, en solution dans 10ml de diméthylformamide puis agite à température ambiante 1 heure. On ajoute ensuite 247μl (2.23 m.moles) de bromoacétate d'éthyle et on agite à température ambiante pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / méthanol (97/ 3). On obtient 850mg d'une huile qui est dissoute dans l'éther éthylique et salifiée par ajout d'un équivalent d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. On obtient des cristaux jaunes (chlorhydrate, hydrate).

Rendement : 72%

Point de fusion : 67°C.

Exemple 106

Chlorhydrate d'acide 2-{{[3-(dibutylamino) propanoyl] 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino}acétique

A 340mg (0.586 m.moles) de 2-{{[3-(dibutylamino) propanoyl] 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate d'éthyle obtenu à l'exemple 105, en solution dans 5ml d'éthanol, on ajoute 586µl de soude 1N et on agite à température ambiante une nuit. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, lavé à l'éther éthylique et décanté. La phase aqueuse est neutralisée avec de l'acide chlorhydrique 1N, et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / méthanol (8 : 2). On obtient 230mg d'une huile qui est dissoute dans l'acétate d'éthyle et salifiée par ajout d'un équivalent d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. On obtient une poudre jaune (Chlorhydrate, 0.6H₂O)

Rendement : 71%

Point de fusion : 151°C.

Exemple 107

Chlorhydrate de 2-{{[3-(dibutylamino) propanoyl] 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl-3-indoliziny] carbonyl] anilino} acétate d'éthyle

Obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple précédent 105 par alkylation de 3-(dibutylamino) N-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl]

phényl} propanamide composé de l'exemple 102, avec le bromoacétate d'éthyle. On obtient après salification avec de l'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique une poudre jaune (chlorhydrate).

Rendement : 55%

5 Point de fusion : 64°C.

Exemple 108

10 **Chlorhydrate de l'acide 2-{[3-(dibutylamino) propanoyl] 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétique** Obtenu selon le même mode opératoire que celui de l'exemple 106 par saponification de 2-{[3-(dibutylamino) propanoyl] 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy-2-phényl indolizin-3-yl)carbonyl] anilino} acétate d'éthyle, composé de l'exemple 107, avec de la soude 1N. On obtient après salification avec de l'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique une poudre jaune.

15 Rendement : 75%

Point de fusion : 113°C.

Exemple 109

20 **Chlorhydrate de 2-(dibutylamino) N-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} 1-éthanesulfonamide**

A 1g (3.22 m.moles) de (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone dans 15ml de dichlorométhane, on ajoute 471.5µl (3.38m.moles) de triéthylamine puis 346.9µl (3.22m.moles) de chlorure de 2-chloroéthylsulfonyl en solution dans 5ml de dichlorométhane et on agite à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de sodium et concentré sous pression réduite.

30 Le résidu obtenu est dissout dans 10ml d'éthanol. On ajoute 375mg (2.9m.moles) de dibutylamine et on chauffe à reflux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / méthanol (98 : 2). On obtient 1.18g de produit qui est salifié par ajout d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. On obtient une poudre jaune (chlorhydrate, hémihydrate).

35 Rendement : 69%

Point de fusion : 91°C.

Exemple 110

Chlorhydrate 2-(dibutylamino) N-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} 1-éthanesulfonamide

Ce composé est obtenu selon le même mode opératoire que le composé de l'exemple 109 par sulfonylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) méthanone avec le chlorure de 2-chloroéthylsulfonyle, suivi d'une amination avec la dibutylamine. On obtient une poudre jaune (chlorhydrate, hémihydrate).

Rendement : 63%

Point de fusion : 111°C.

Exemple 111

N-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl} méthanesulfonamide Obtenu selon le même mode opératoire que le composé de l'exemple 109 par sulfonylation de la (4-amino 3-méthoxyphényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone avec le chlorure de méthanesulfonyle. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de toluène / acétate d'éthyle (7 : 3). On obtient une poudre jaune.

Rendement : 67%

Point de fusion : 165°C.

Exemple 112

3-{3-méthoxy 4-[(méthylsulfonyl) amino] benzoyl} 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylate d'éthyle

Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 109 par sulfonylation de la 3-(4-amino 3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylate d'éthyle composé de l'exemple 51, avec le chlorure de méthanesulfonyle. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de toluène / acétate d'éthyle (8 : 2). On obtient une poudre jaune.

Rendement : 57%

Point de fusion : 178°C.

Exemple 113

Sel de sodium de l'acide 3-{3-méthoxy 4-[(méthylsulfonyl) amino] benzoyl} 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique

5 A 290mg (0.675m.mole) de 3-{3-méthoxy 4-[(méthylsulfonyl) amino] benzoyl} 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylate d'éthyle dans 7ml de dioxanne plus 7ml d'eau, on ajoute 1ml de lessive de soude et on chauffe à reflux pendant 6 heures.

On refroidit, on verse sur de l'eau et on neutralise avec une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium puis on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase
10 organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

On obtient 220mg d'une poudre jaune. Le produit est salifié par ajout d'un équivalent de soude 1N à une suspension du produit dans l'eau et agitation à température ambiante jusqu'à dissolution.

15 La solution obtenue est ensuite lyophilisée. On recueille un lyophilisat jaune (sel de Na, 1.85 H₂O)

Rendement : 81%

Spectrométrie de masse (Mode ES+) MH⁺ = 403.2

20

Exemple 114

Chlorhydrate de l'acide 2-{{[2-(dibutylamino) éthyl] sulfonyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétique ETAPE A

25 **2-{{[2-(dibutylamino) éthyl] sulfonyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate de benzyle**

A 400mg (0.755m.mole) de 2-(dibutylamino) N-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phényle} 1-éthanesulfonamide, composé de l'exemple 109, en solution dans 10ml de diméthylformamide, on ajoute 125mg (0.906m.mole) de carbonate de potassium puis 142μl (0.906m.mole) de
30 bromoacétate de benzyle et on chauffe à 60°C pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / méthanol (98 : 2). On obtient 440mg
35 d'une huile engagée directement dans l'étape suivante.

Rendement : 86%

ETAPE B

A 430mg (0.634m.mole) de 2-{{[2-(dibutylamino) éthyl] sulfonyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate de benzyle dans 5ml d'éthanol, en présence de 100mg de Pd/C à 10%, on ajoute 1.3ml (12.7m.mole) de cyclohexène et on porte au reflux pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est refroidi. On filtre le catalyseur et on concentre sous pression réduite le filtrat. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane / méthanol (9 : 1). On obtient 250mg d'une huile qui est dissoute dans l'acétate d'éthyle et salifiée par ajout d'un équivalent d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. On obtient une poudre orange(chlorhydrate, dihydrate)

Rendement : 67%

Point de fusion : 85°C.

Exemple 115

Chlorhydrate de 2-{{[2-(dibutylamino) éthyl] sulfonyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétate de benzyle

Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire que l'exemple 114 étape A par alkylation de 2-(dibutylamino) N-{2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] phényl}-1-éthanesulfonamide, avec le bromoacétate de benzyle.

On obtient après salification avec de l'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique une poudre jaune (chlorhydrate, hémihydrate).

Rendement : 55%

Point de fusion : 95°C.

Exemple 116

Chlorhydrate de l'acide 2-{{[2-(dibutylamino) éthyl] sulfonyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin-3-yl) carbonyl] anilino} acétique

Ce composé a été obtenu selon le même mode opératoire que l'exemple 114 étape B par hydrogénation de 2-{{[2-(dibutylamino) éthyl] sulfonyl} 2-méthoxy 4-[(1-méthoxy 2-phényl indolizin- 3-yl) carbonyl] anilino}acétate de benzyle composé de l'exemple 115, avec du cyclohexène en présence de Pd/C dans

l'éthanol. On obtient après salification avec de l'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique une poudre jaune (chlorhydrate, $1.5\text{H}_2\text{O}$)

Rendement : 75%

Point de fusion : 113°C .

5

Exemple 117

Etude de la liaison ^{125}I – b-FGF au Récepteur purifié FGF R α IIIc par méthode de scintillation de proximité

10 Des plaques NBS (NBS plate 96 well solid white CORNING 3600) sont coatées avec 100 μl de gélatine 0.1 % par puit, 2 heures à 37°C . Au terme de l'incubation, on élimine le coating, on rince et on sèche bien les plaques. On distribue 100 μl de tampon de binding (Tampon Bis Tris 40 mM pH 7.0) dans les plaques.

15 Les dilutions des composés de l'invention sont réparties dans les puits à raison de 10 μl / puit. On distribue ensuite 10 μl / puit de b-FGF (AMERSHAM ARM 35050) et 10 μl / puit de FGF R α III c (R&D Systems 658 FR). On ajoute après , 10 μl / puit de ^{125}I – bFGF (Dupont NEN NEX 268 – Activité spécifique $> 70 \mu\text{Ci}$) et 50 μl / puit des billes SPA (AMERSHAM RPQN 00019). On agite quelques secondes la plaque et on l'incube 60 minutes à 37°C et à l'abri de la lumière.

20

Au terme de l'incubation, la plaque est lue dans un compteur de radioactivité MIBROBETA TRILUX (: WALLAC – PERKINELMER)

25 Les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 10^{-6}M et 10^{-9}M .

Exemple 118

Effets des composés de la formule I sur la prolifération d'HUVECs versus 30 ng/ml de b-FGF

30

Coater les plaques 24 puits (FALCON PRIMARIA) avec 200 μl d'une solution de fibronectine (50 μg / ml préparée dans du PBS) / puits.

Ensemencer à raison de 30000 cellules / ml / puit dans un milieu RPMI 1640 + 10 % SVF + 1% Glutamine + mélange Héparine-ECGF (HE).

35

Incuber à 37°C , 5 % CO_2 le temps que les cellules adhèrent.

Diluer 62.5 µl d'une solution de b-FGF (Amersham, ARM 35 050) à 50 µg/ml au 1/ 16 avec un mélange composé de PBS et de BSA pour obtenir une solution ayant une concentration de 3125 ng / ml. Distribuer 10 µl de cette solution dans les puits soit (31.25 ng/puit/ml de b-FGF)

- 5 Dissoudre les produits et préparer des solutions dans le DMSO / milieu réactionnel ayant une concentration finale de 1 µM final à 10^{-7} M.

10 Après adhésion des cellules pendant 6 heures à 37 °C en présence de 5% CO₂, le milieu est remplacé par du RPMI 1640 0.1 % SVF + Glutamine +HE.

10 Pour la derivatisation, on utilise comme contrôle négatif 0.1 % SVF, comme contrôle positif 0 % SVF et comme témoin témoin 0.1 % SVF + 10 ng/ml de b-FGF. On incube ensuite 24 heures à 37 °C en présence de 5 % CO₂.

- 15 Le deuxième jour les cellules sont rincées par 1 ml de PBS et 200µl de trypsine, puis elles sont récupérées dans l'isoton. On procède à la numération ($n > 9\mu\text{m}$)

20 Dans ce test de prolifération des cellules endothéliales induite par le b-FGF les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 10^{-5} M et 10^{-9} M.

Exemple 119

Modèle d'angiogenèse in-vitro

- 25 Préparer les gels en distribuant dans chaque puits de chamberslide (Biocoat Cellware rat tail collagen, Type I, 8-well culturesides: Becton Dickinson 354630) 160 µl de matrigel dilué au 1/6 (Growth factor reduced Matrigel: Becton Dickinson 356230) dans du collagen (Rat Tail Collagène, type I: Becton Dickinson 354236). Laisser gélifier pendant 1 heure à 37°C.

- 30 Ensemencer les cellules endothéliales veineuses humaines (HUVEC ref:C-015-10C - cascade Biologics, INC) ou artérielles de porc (PAEC) à 15.10^3 cellules/puits dans 400 µl de milieu EBM (Clonetics C3121) + 2% FBS + hEGF 10 µg/ml pour les HUVEC et DMEM + 3% SVF + Glutamine 2 mM + Sodium pyruvate 1 mM + Acides Aminés Non Essentiels 1% (GIBCO) pour les PAEC.

- 35 Stimuler avec le b-FGF (TEBU/Peprotech) 10 ng/ml en présence ou non des produits de l'invention pendant 24h à 37°C en présence de 5% CO₂.

Après 24 heures, fixer les cellules et colorer la lame au trichrome de Masson avant observation au microscope objectif X4 et analyse d'image (BIOCOM-logiciel Visiolab 2000).

- 5 Pour le test d'angiogénèse in vitro induite par le b-FGF, les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre $10^{-7}M$ et $10^{-11}M$.

Exemple 120

10 Modèle d'angiogénèse inflammatoire chez la souris

L'angiogénèse est requise pour le développement des maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde, les IBD, mais aussi pour le développement des tumeurs solides. La formation de nouveaux vaisseaux permet non seulement la perfusion des tissus pathologiques mais également le transport de cytokines responsables de l'établissement de la chronicité de la maladie.

15 Le modèle décrit par Colville-Nash P et al (*D. JPET.*, 1995, vol 274 n°3, pp1463-1472) permet d'étudier des agents pharmacologiques susceptibles de moduler l'apparition de l'angiogénèse.

20 Les animaux, souris blanches non consanguines de 25g environ sont anesthésiés avec du pentobarbital sodique (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale) par voie intrapéritonéale.

Une poche d'air est créée sur le dos de la souris par injection de 3 ml d'air en sous-cutanée.

25 Après le réveil, les animaux reçoivent un traitement en général par gavage et reçoivent une injection de 0.5 ml d'adjuvant de Freund (Sigma) avec 0.1 % d'huile de croton (Sigma) dans la poche.

Sept jours après, les souris sont à nouveau anesthésiées et placées sur une plaque chauffante à 40°C. Un ml de rouge carmin (5% dans 10 % de gélatine – Aldrich Chemicals) est injecté à la veine de la queue. Les animaux sont ensuite mis à 4°C pendant 2-3 heures.

30 Les peaux sont ensuite prélevées et mises à sécher pendant 48 heures dans une étuve à 56°C. Les tissus secs sont pesés et mis dans 1.8 ml de tampon digestif (dithiothreitol 2 mM, Na_2HPO_4 20mM, EDTA 1 mM, papaïne 12U/ml) pendant 24 heures.

35 Le colorant est alors dissout dans 0.2 ml de NaOH 5M. Les peaux sont centrifugées à 2000g pendant 10 mn. Les surnageants sont filtrés sur membranes

d'acétate de cellulose 0.2 μ m. Les filtrats sont lus dans un spectrophotomètre à 492 nm. contre une gamme étalon de rouge carmin.

Deux paramètres sont étudiés : le poids sec du granulome et la quantité de colorant après digestion des tissus.

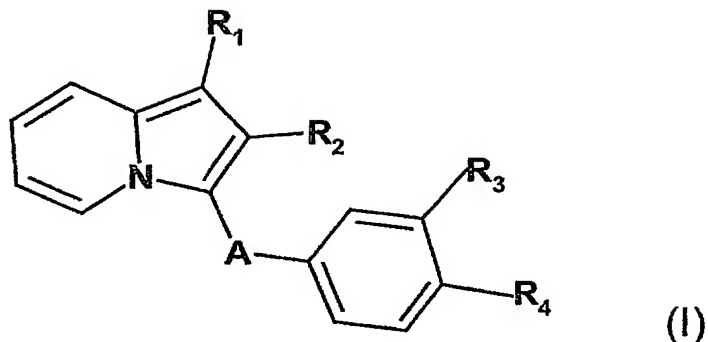
Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes (\pm sem). Les différences entre les groupes sont testées avec une ANOVA suivie d'un test de Dunnet dont le groupe de référence est le groupe "témoin solvant".

Les composés de l'invention sont actifs par voie orale à des doses de 0.1 à 100mg/kg

REVENDICATIONS

1. Composés de formule I,

5



dans laquelle

- R_1 un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

10

15

20

25

- $-NR_5R_6$
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-CO-Phe$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- $-O-Alk-OH$
- $-O-Alk-C(NH_2):NOH$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-Alk-CN$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- $-CO-NH-Alk$
- $-CO-NH-Ph$

dans lesquelles

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone
 - cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
 - n représente un nombre entier de 0 à 5,
 - m représente un nombre entier de 1 à 5,
 - R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle
 - R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
 - R_8 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical -CO-Alk
 - Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone
- A représente un radical -CO-, -SO- ou -SO₂-,
- R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule
 - -Alk-COOR₇
 - -NR₅R₆
 - -NH-Alk-COOR₇
 - -NH-COO-Alk
 - -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀
 - -N(R₁₁)-SO₂-Alk
 - -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆

- $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$
- $-N(R_{11})-CO-Alk$
- $-NH-Alk-HetN$
- $-O-Alk-NR_9R_{10}$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-O-Alk-HetN$

dans lesquels n, m, Alk, R_5 , R_6 , et R_7 , ont la signification donnée précédemment pour R_1 et

- R_9 et R_{10} identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical $-Alk-COOR_{12}$ où R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

ou R_3 et R_4 forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons, à conditions toutefois que lorsque R_3 représente un radical alcoxy et R_4 représente un radical $-O-Alk-NR_9R_{10}$ ou un radical hydroxy, R_1 ne représente pas un radical alcoxy, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de formule I, selon la revendication 1, dans laquelle

- R_1 un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

- $-NR_5R_6$
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-CO-Ph$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$

- -O-Alk-OH
- -O-Alk-NR₅R₆
- -O-Alk-CN
- -O-(CH₂)_n-Ph
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇
- -CO-NH-Alk
- -CO-NH-Ph

dans lesquelles

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone
- cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 0 à 5,
- m représente un nombre entier de 1 à 5,
- R₅ et R₆ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle
- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R₈ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical -CO-Alk
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- R₂ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone
- A représente un radical -CO-, -SO₂-,
- R₃ et R₄ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un

radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule

- -Alk-COOR₇
- -NR₅R₆
- 5 • -NH-Alk-COOR₇
- -NH-COO-Alk
- -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀
- -N(R₁₁)-SO₂-Alk
- -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆
- 10 • -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀
- -N(R₁₁)-CO-Alk
- -NH-Alk-HetN

dans lesquels n, m, Alk, R₅, R₆, et R₇, ont la signification donnée précédemment pour R₁ et

- 15 • R₉ et R₁₀ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-COOR₁₂ où R₁₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- 20 • HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène
- 25 éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composés de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans laquelle

- 30 - R₁ représente, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical -O-Alk-COOH dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone, un radical de formule -O-Alk-Ph dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone et Ph représente un radical phényle éventuellement
- 35 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou par un ou plusieurs

radicaux carboxy, un radical de formule -NH-CO-Ph ou un radical de formule -CO-NH-Ph ,

- R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

- A représente un radical -CO- ,

- R_3 et R_4 différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,

éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Composé de formule I, selon la revendication 1, choisi parmi les composés suivants :

- (4-amino 3-méthoxy phényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone

- acide 3-(4-amino 3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique

- acide 2-{{3-(4-amino 3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl} oxy} acétique

- (4-amino 3-méthoxy phényl) {1-[(4-chlorobenzyl) oxy] 2-méthyl-indolizin-3-yl} méthanone

- (4-amino 3-méthoxy phényl) {1-[(3-méthoxybenzyl) oxy] 2-méthyl-indolizin-3-yl} méthanone

- acide 4-{{3-(4-amino 3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl} oxy} méthyl) benzoïque

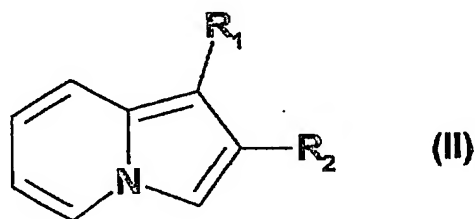
- acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique

- 3-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl carbonyl] benzoate de méthyle

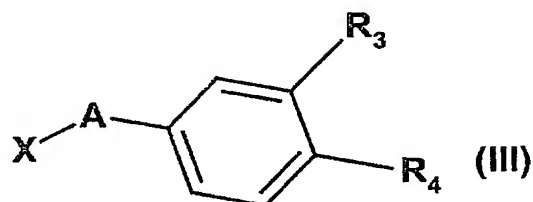
- acide 4-[(1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque

éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

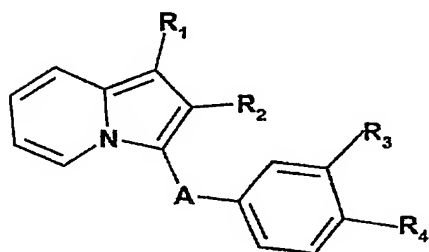
5. Procédé de préparation des composés de formule I selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que l'on condense un dérivé d'indolizine de formule II,



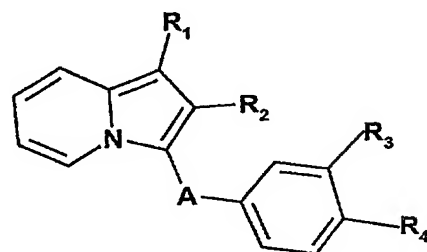
dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification donnée pour la formule I avec un dérivé de formule III.



- 5 dans laquelle R_3 ou R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical nitro ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, pour obtenir les composés de formule Ia ou Id



R_3 et /ou $R_4 = -NO_2$

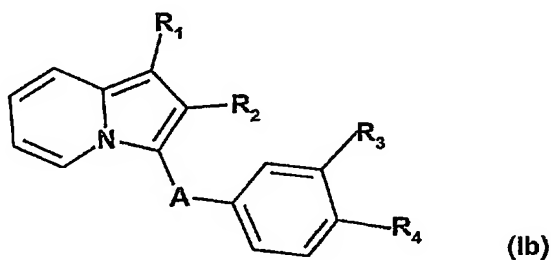


R_3 et /ou $R_4 = -CO_2Alkyl$

10

et ensuite,

- b) que l'on soumet les composés de formule Ia à une réduction pour obtenir les composés de formule Ib,



R_3 et /ou $R_4 = -NH_2$

dans laquelle R_3 et / ou R_4 représentent un radical amino, lesquels ensuite composés de formule Ib

- 5 ◦ sont soumis l'action d'un halogénure d'alkyle pour obtenir les composés de la formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NR_5R_6$ (dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone) un radical $-NH-Alk-NR_5R_6$ ou un radical $-NH-Alk-COOR_7$ (dans lequel R_7 ne représente pas un atome d'hydrogène) à partir duquel par une saponification ultérieure on obtient les composés de formule I pour
10 lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-Alk-COOR_7$ dans laquelle R_7 représente un atome d'hydrogène,

ou

- 15 ◦ sont soumis à une acylation pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-CO-Alk$, ou un radical $-NH-CO-Alk-NR_9R_{10}$, lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ dans lequel R_{12} ne représente pas un
20 atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOH$,

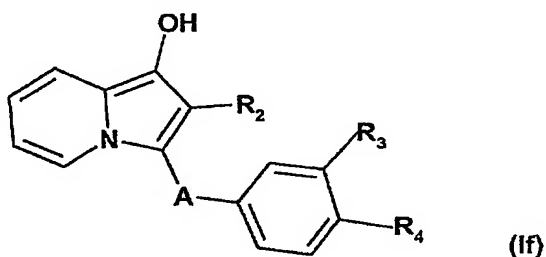
25 ou

- 30 ◦ sont soumis à une sulfonylation, pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-NH-SO_2-Alk$ ou un radical $-NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$, lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOR_{12}$ dans lequel R_{12} ne représente pas un
35 atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels R_4 et / ou R_3 représentent un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$ ou un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ où R_{11} représente un radical $-Alk-COOH$

- f) que l'on soumet les composés de formule Id dans laquelle R_3 et / ou R_4 représentent un radical alcoxycarbonyle à une saponification pour obtenir les composés de formule dans laquelle R_3 et / ou R_4 représente un radical carboxy,

5 ou

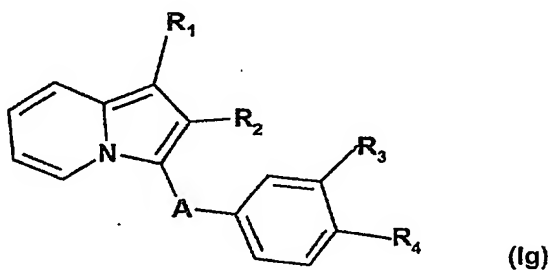
- g) que l'on soumet lorsque R_1 représente un radical benzyloxy les composés de formule Ia à l'action de l'acide trifluoroacétique ou les composés de formule Id à une hydrogénation, pour obtenir les composés de formule If,



10

dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, et ensuite que l'on soumet les composés de formule If à une O-alkylation pour obtenir les composés de formule Ig

15



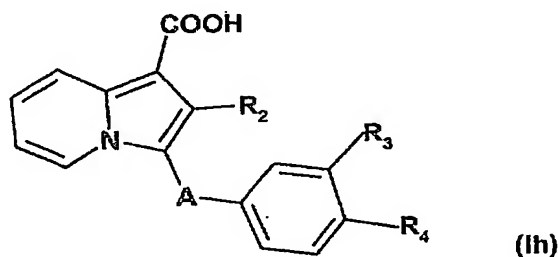
dans laquelle R_3 et / ou R_4 ont les significations données ci-dessus, et R_1 représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical $-O-(CH_2)_n-cAlk$, un radical $-O-Alk-COOR_7$, un radical $-O-Alk-NR_5R_6$ un radical $-O-(CH_2)_n-Ph$ un radical $-O-Alk-O-R_8$, - qui lorsque R_8 représente un radical $-COCH_3$ peut donner par saponification ultérieure un radical $-O-Alk-OH$ - ou un radical

20

-O-Alk-CN qui par traitement avec de l'hydroxylamine conduit à un radical -O-Alk-C(NH₂)=NOH,

ou

- 5 **h)** que l'on soumet lorsque R₁ représente un radical alcoxycarbonyle les composés de formule Ia à une saponification pour obtenir les composés de formule Ih,



10

dans laquelle R₃ et / ou R₄ ont les significations données ci-dessus, lesquels ensuite sont soumis à l'action d'un dérivé d'amine pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R₁ représente un radical -CO-NH-Alk ou un radical -CO-NH-Ph ou à l'action d'un dérivé d'aminoacide pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R₁ représente un radical -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇.

15

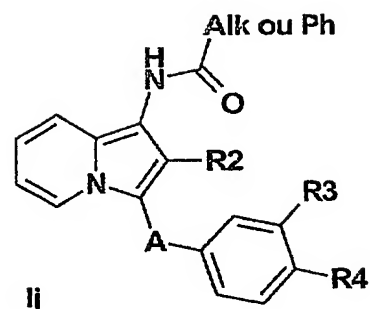
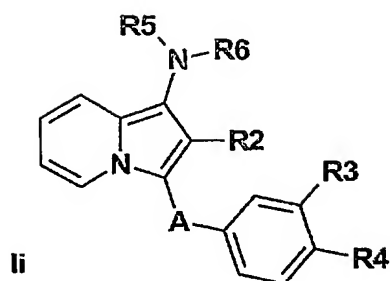
ou

- 20 **i)** que l'on soumet lorsque R₁ représente un radical -NH-CO₂tButyle les composés de formule Ia ou Id

20

- soit à une alkylation suivie d'une déprotection et d'une éventuelle deuxième alkylation pour obtenir les composés de formule Ii,
- soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule Ij

25



- 5 6. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.
- 10 7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des maladies nécessitant une modulation du b-FGF.
- 15 8. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que le carcinomes de poumon, sein, prostate et œsophage, des cancers induisant des métastases tels que le cancer du colon et le cancer de l'estomac, des mélanomes, des gliomes, des lymphomes, et des leucémies.
- 20 9. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post angioplastie, des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires de l'hypertrophie cardiaque, ou des complications vasculaires du diabète comme les
- 25 rétinopathies diabétiques.
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD.

- 5 11. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia).
- 10 12. Utilisation d'un composé de formule I selon la revendication 1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile dans le traitement des maladies nécessitant une modulation du b-FGF.

DÉPARTEMENT DES BREVETS


26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2. .

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		SSL0082 / MS	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 04220	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Nouveaux dérivés d'indolizine-1,2,3 substituée, inhibiteurs sélectifs du b-FGF.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France 75013 Paris FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BADORC	
Prénoms		Alain	
Adresse	Rue	1, rue la Canal	
	Code postal et ville	31120	ROQUETTES
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		GUILLO	
Prénoms		Nathalie	
Adresse	Rue	66, quai de Tounis	
	Code postal et ville	31000	TOULOUSE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BONO	
Prénoms		Françoise	
Adresse	Rue	21, rue de Philadelphie de Gerde	
	Code postal et ville	31300	TOULOUSE
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
15 juillet 2002 Maria SOULEAU PG 9395			



BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		SSL0082 / MS	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 04220	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés d'indolizine-1,2,3 substituée, inhibiteurs sélectifs du b-FGF.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France 75013 Paris FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		HERBERT	
Prénoms		Jean Marc	
Adresse	Rue	10, rue de l'Amandier	
	Code postal et ville	31170	TOURNEFEUILLE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 15 juillet 2002 Maria SOULEAU PG 9395			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.